Sirtex Medical Limited
Unit F6, 16 Mars Road
Lane Cove NSW 2066
Australia

Sirtex Wilmington LLC
Unit 2-4, 16 Upton Drive
Wilmington MA 01887
USA

Sirtex Medical (Europe) Limited
Walter-Flex Straße 2
53113 Bonn
Germany

EU Authorised Representative
Priory Analysts Ltd
The Atrium, Park St West, Luton, LU1 3BE, UK
Tel: 44 (0) 1908 319295 Fax: 44 (0) 1908 320776

SIR-Spheres®
(Yttrium-90 Microspheres)

STERILE CE 0086

1. DESCRIPTION

SIR-Spheres® consists of biocompatible microspheres containing yttrium-90 with a size between 20 and 60 microns in diameter. Yttrium-90 is a high-energy beta-emitting isotope with no primary gamma emission. The maximum energy of the beta particles is 2.27MeV with a mean of 0.93MeV. The maximum range of emissions in tissue is 11mm with a mean of 2.5mm. The half-life is 64.1 hours. In therapeutic use, requiring the isotope to decay to infinity, 94% of the radiation is delivered in 11 days. SIR-Spheres® is a permanent implant. Each device is moist heat sterilized and for single use only.

SIR-Spheres® is provided in a vial with water for injection. Each vial contains 3GBq of yttrium-90 (at the time of calibration) to a total of 5ml water for injection. The vial is shipped in a 6.4mm thick, lead pot. The package consists of a crimp-sealed SIR-Spheres® glass vial within the lead pot, and a package insert within Type A packing bucket.

The vial and its contents should be stored inside its transportation container at room temperature.
(15-25° C, 59-77° F).

The calibration date (for radioactive contents) and the expiry information are on the vial label. SIR-Spheres® is usable up to 24 hours from the time of calibration.

SIR-Spheres® is implanted into hepatic tumours by delivery via either the common hepatic artery or the right or left hepatic artery using a catheter or implanted port . SIR-Spheres® distributes non-uniformly in the liver due to the physiology of hepatic arterial flow, the tumour to normal liver ratio of the tissue vascularity, and tumour size. The rim of the tumour gets higher density per unit distribution of SIR-Spheres® than the normal liver. Once SIR-Spheres® is implanted into the liver, it is not metabolised or excreted and it stays permanently in the liver.

2. INTENDED USE

SIR-Spheres® is intended for implantation into hepatic tumours via the hepatic artery.

3. INDICATIONS FOR USE

SIR-Spheres® is indicated for the treatment of patients with advanced non-operable liver cancer.

4. ACCESSORIES

Accessories that may be used for the implant procedure include:

- SIR-Spheres® Delivery Set and Sirtex V-vial
- Delivery Box and V-vial Holder
- Syringe Shield

5. INSTRUCTIONS FOR USE

5.1 PATIENT SELECTION AND PRE-TREATMENT TESTING

Patients with non-resectable tumours may be considered for treatment with SIR-Spheres Patient selection for treatment with SIR-Spheres® requires a medical opinion that control of tumour within the liver will result in patient benefit.

Patient Tests Before Treatment with SIR-Spheres®

The following tests are recommended before treatment:

- A hepatic angiogram should be performed to establish arterial anatomy of the liver.
- A nuclear medicine break-through scan (Intrahepatic Technetium MAA Scan) to determine the percent lung shunting. This is performed through the hepatic artery catheter or implanted port.
- Serologic tests of liver function should be performed to determine the extent of liver function damage.

Other imaging studies, such as chest x-ray, CT scan of chest and abdomen, abdominal ultrasound and a bone scan are recommended to determine the extent of disease.

5.2 RADIATION DOSIMETRY

The radiation dosimetry of the SIR-Spheres® can be a complex and difficult task due to the non-uniform distribution of the microspheres in the normal liver and the tumours. In general, 1 GBq (27 mCi) of Yttrium-90/kg of tissue provides the equivalent of 50 Gy of radiation dose.[1] However, because of the non-uniform distribution of the dose between the tumour and the normal liver tissue, a proportionally larger amount of radiation will be delivered to the tumour tissue.

Example, a patient has a 1500g liver with a 4cm size tumour in the right lobe, and a 3cm size nodule in the left lobe. The technetium-99 scan shows a 5:1 density ratio per unit volume between the tumour and the liver. The patient receives 2 GBq of SIR-Spheres®. The radiation dose to the tumour is 294 Gy and to the liver tissue is 58.5 Gy.

The radiation dose for other organs would be minimal or negligible, except for the organs adjacent to the liver, such as the stomach, large intestine and gall bladder, and the lung. The radiation dose may increase significantly when there is shunting of the arterial blood to the lung, or if SIR-Spheres® are inadvertently delivered to others organs such as the stomach or pancreas.

5.3 TECHNIQUE FOR PERFORMING THE INTRA-HEPATIC TECHNETIUM MAA SCAN

Technetium-99m MAA (Macro-Aggregated Albumin) 150MBq (4mCi) is injected via the hepatic artery catheter or implanted port to assess the fraction that passes through the liver to the lungs and the relative distribution of MAA (and hence SIR-Spheres®) between tumour and normal liver. The patient is placed supine. Anterior and posterior images of the abdomen and thorax, and right lateral images of the abdomen are taken. Regions of interest are drawn around the whole of lung fields and the whole of liver field.

The percent lung shunting =
counts of total lung / counts of total lung plus counts of liver x 100

This same technique can be used to calculate the relative distribution of MAA (and hence SIR-Spheres®) between tumour and normal liver. This is only possible when clearly defined tumour and normal liver 'areas-of-interest' can be determined on the MAA scan.

If percent lung shunting is >10% then there is need for dose reduction of SIR-Spheres® (*see Table 1 below*)

Table 1 – Dose Reduction Recommendations

Percent Lung Shunting	Activity of SIR-Spheres®
< 10%	Deliver full amount of SIR-Spheres®
10% to 15%	Reduce amount of SIR-Spheres® by 20%
15% to 20%	Reduce amount of SIR-Spheres® by 40%
> 20 %	Do not give SIR-Spheres®

5.4 CALCULATION OF INDIVIDUAL DOSE

There are three accepted methods for calculating the patient radiation dose, these being the empirical model, the BSA model and the partition model.

Empirical
The empirical model accepts the safety margins of the doses known from the previously published clinical data and can be determined according to Table 2.

Table 2 – The Recommended Patient Dose

The % Involvement by the Tumour in the Liver	Recommended Y-90 Dose*
> 50 %	3.0 GBq
25 % - 50 %	2.5 GBq
< 25 %	2.0 GBq

*When there is 10 % or more lung shunting, the patient dose should be reduced according to Table 1.

BSA

The BSA method varies yttrium-90 activity according to the size of the patient and the size of the tumour within the liver and is the most widely used method.

The BSA method uses the patient's Body Surface Area (BSA) (calculated from the patient's weight and height) and the percentage of the liver (by volume) that is replaced with tumour (calculated from the CT scan). Most patients will receive between 1.3-2.5GBq of yttrium-90 if the whole liver is to be treated.

Activity of SIR-Spheres® in GBq

$$= (\text{BSA} - 0.2) + \left(\frac{\%\ tumour\ \ involvement}{100} \right)$$

Body Surface Area (BSA) is calculated from a weight/height chart
% tumour involvement = volume of tumour x 100 / volume of tumour + liver

Partition Model

This method involves selecting safe radiation doses to the normal liver and lung and implanting the maximum activity that will not exceed these limits. The radiation dose to the normal liver parenchyma should not exceed 80Gy in patients with normal liver and 70Gy in patients with cirrhosis. The dose to the lung should not exceed 25Gy and preferably be less than 20Gy. The dose received by the tumour has no upper limit.

The technique requires two measurements to be made:

1. Measurement of the volume of tumour and normal liver determined from a CAT scan
2. Measurement of the proportions of technetium-99 labelled MAA activity that lodges in the tumour, normal liver and lung as determined from a gamma scan.

As the lung is largely filled with air, the CAT scan cannot be used to measure the volume of the lung parenchyma, and hence an estimation of 1000cc is made. For the purpose of calculating tissue mass, all tissue densities are all estimated at 1gm/cc.

Equation 1 is used to calculate the radiation dose received by an organ after SIR-Spheres® has been delivered to that organ.

Equation 1:
Tissue Radiation Dose (Gy) =
49670 *x Total yttrium-90 activity in the organ or tissue (in* GBq*)* / *Mass of the organ or tissue (*in grams*)*

Therefore, to calculate the activity to be implanted, it is necessary to

1. from the liver CT scan, calculate the volumes of the normal liver and tumour
2. convert each volume to mass on the basis of 1g/cc
3. from a lung CT scan, determine the volume of the lung and convert to mass (or estimate it as 1000g)
4. from the *nuclear medicine break-through scan*, determine the activity in the lung, tumour and liver
5. determine the T/N activity ratio (calculated as activity per unit mass of organ or tissue) using *Equation 2*
6. determine the percentage shunted to the lungs using *Equation 3*.

To determine the T/N ratio, the following equation should be used.

Equation 2: $T/N = r = (A_{Tumour}/M_{Tumour})/(A_{Liver}/M_{Liver})$
Where
T/N (r) is the tissue/normal ratio of the activity in the tumour and normal liver per unit mass of each of these compartments.
A_{Tumour} is the activity in tumour
M_{Tumour} is the mass of tumour
A_{Liver} if the activity in the normal liver
M_{Liver} is the mass of the normal liver

Equation 3: $Lung\ Activity\ (A_{Lung}) = A_{Total} \times \frac{L}{100}$

Where A_{Total} is the total activity implanted for the nuclear medicine break-through scan and L is the percentage lung shunting.

Percent lung shunting = $100 \times A_{Lung}/(A_{Lung} + A_{Liver} + A_{Tumour})$

To calculate the total activity to be implanted, use the following equations. The activity required should be calculated using the lung dose as the limiting factor, and then again using the normal liver dose as the limiting factor. The lower of the two activities calculated should be used.

To determine the activity implanted to accommodate a limiting lung dose:

Equation 4: $A_{Total} = \frac{D_{Lung} M_{Lung} 100/L}{49670}$

[1] Russell, Carden, Herron: 'Dosimetry Calculations of Yttrium-90 used in the treatment of liver cancer.' Endocurietherapy/Hypertherm Oncol. 1988;4:171-186

Where:
D_{Lung} is the dose to the lung
M_{Lung} is the mass of the lung
A_{Lung} is the activity to the lung
A_{Total} is the total activity
L = the percentage lung shunting

To determine the activity implanted to accommodate a limiting normal liver dose:

Equation 5: $$A_{Total} = \frac{[D_{Liver}((T/N\ M_{Tumour}) + M_{Liver})]}{[49670\ (1\text{-}L/100)]}$$

The partition model can only be used where the tumour mass is a discrete area within the liver. This is more likely patients with Primary Hepatocellular Carcinoma (HCC) where there is often a large single tumour mass. Patients with metastatic disease usually have multiple areas of metastatic spread that precludes defining the tumour and normal parenchymal compartments.

5.5 DOSE PREPARATION PROCEDURE

- Unpack SIR-Spheres®, leaving shipping vial in lead pot.
- Place on the bench top in a lead or acrylic shielded box if available.
- Remove the centre of aluminium seal from sterile v-vial with forceps, and clean the septum with an alcohol swap.
- Place the v-vial in an empty lead pot (10 cm x 6 cm) for stability and shielding.
- Insert a short 25gauge needle through the septum of the v-vial until it just pierces the septum to create a vent.
- Remove the SIR-Spheres® shipping vial from the lead pot and shake vigorously to disperse the SIR-Spheres®.
- Using a dose calibrator, determine the activity in the shipping vial and return it to the lead pot.
- Determine the volume to be withdrawn to provide the required patient radiation dose
- Partially remove the aluminium seal of the SIR-Spheres® shipping vial, clean with alcohol swap.
- Insert a 25 gauge needle through the septum of the shipping vial to create a vent, ensuring the needle is well clear of the contents in the shipping vial
- Use a shielded 5ml syringe with a 20-22 gauge spinal needle at least 70mm long to puncture the septum of the SIR-Spheres® shipping vial, and quickly draw back and forth several times in order to mix the SIR-Spheres® thoroughly.
- Quickly withdraw the pre-calculated patient radiation dose, and transfer into the vented v-vial in the other lead pot. Withdraw the required amount quickly before the contents of the shipping vial start to settle.
- Verify the patient dose in the v-vial by re-measuring the activity in the shipping vial with the dose calibrator, and correct, if necessary.
- Put the v-vial, containing the confirmed patient dose into the dedicated acrylic shield.

The patient dose is now ready for transport to the SIR-Spheres® implantation room.

5.6 IMPLANT PROCEDURE

[Doctors must refer to the Sirtex Medical User's Manual for delivering SIR-Spheres® before attempting to implant this device].

SIR-Spheres® can be implanted via the hepatic artery using an implanted catheter with port or transfemorally.

Hepatic Artery Port Implantation
This method is generally used if the port is being used for other treatment, such as regional hepatic perfusion chemotherapy. A surgeon who is totally familiar with this technique must undertake insertion of the hepatic artery port. Attention to small surgical details can have a dramatic effect on the success or complications of the procedure.

Several additional factors are to be noted if SIR-Spheres® is to be implanted through the port. These include:

- The hepatic artery catheter should be placed into the arterial supply of the liver so that all the liver is perfused by the catheter.
- There are frequently small arteries that pass from the common hepatic artery (and sometimes even from the right or left hepatic arteries) to the stomach and duodenum that **must be ligated** at the time of inserting the port/pump. Failure to ligate these vessels may result in SIR-Spheres® lodging in the stomach and duodenum at the time of implant and this may result in severe complications.
- The catheter is usually placed into the hepatic artery by inserting it through the gastro-duodenal artery, but may need to be placed into another artery.
- The catheter should be at least 0.8mm internal diameter. If smaller diameter catheters are used, they may block during the delivery of SIR-Spheres®.
- The gallbladder should always be removed to prevent SIR-Spheres® causing radiation necrosis of the gallbladder in conjunction with HAC.
- The patient must recover from any surgical operations before being treated with SIR-Spheres®.
- It is important to deliver the SIR-Spheres® ***slowly*** into the hepatic artery to prevent the microspheres refluxing back down the hepatic artery and lodging in the pancreas, stomach or other organs. The catheter should be flushed at regular intervals during the delivery procedure to ensure the microspheres do not block the catheter.
- If a pump has been inserted, SIR-Spheres® is delivered through the side port of the pump. In some types of pumps the side port can only be accessed with a gauge 24 or smaller needle. While SIR-Spheres® can be delivered through this small needle, there is an increased risk of the spheres clogging the needle. Therefore, the operator should deliver a very dilute suspension of SIR-Spheres® to prevent clogging of the needle.
- If the pump does not have a separate side port, then it cannot be used to deliver SIR-Spheres®.

Transfemoral Implantation
The hepatic artery catheter is inserted via the femoral artery under X-ray guidance. If this is the preferred method of implantation, a trained interventional radiologist must perform the procedure.

This method allows complete control of exactly where the catheter is placed and allows routine checking of the catheter position throughout the implant procedure. A transfemoral catheter can also be inserted further into the liver and helps avoid the possibility of reflux of SIR-Spheres® into small arteries supplying the gut. This is not possible with implanted catheters attached to port/pumps.

The procedure for delivering the SIR-Spheres® is similar to using a port/pump once the catheter has been correctly sited and the end of the catheter is connected to the SIR-Spheres® Delivery Set. The radiologist must repeatedly check the position of the catheter during the procedure to ensure it remains correctly sited and that reflux of the SIR-Spheres® into other organs does not occur. This is performed by injecting contrast medium through the left hand port of the Delivery Set during the delivery of SIR-Spheres®.

SIR-Spheres® must be delivered slowly at a rate of no more than 5ml per minute as rapid delivery may cause reflux back down the hepatic artery and into other organs. At the conclusion of the procedure, the catheter is removed.

Radiological Placement of Catheter
The radiologist must be familiar with the frequent arterial abnormalities in the blood supply to the liver and from the liver to the gut. Every attempt should be made to deliver the SIR-Spheres® into the main hepatic artery so that radiation is distributed to both lobes of the liver. If the tumours are limited to one lobe, the catheter can be selectively inserted into the lobar artery supplying only that lobe, thus sparing the normal lobe.

It is essential that SIR-Spheres® not be delivered to other organs, in particular the pancreas, stomach or duodenum. **The catheter must be placed well distal to the gastro-duodenal artery (GDA) and any other artery that is supplying blood to the gut in order to prevent SIR-Spheres® going to the duodenum and stomach.** If there is any possibility of SIR-Spheres® passing down the GDA then the implantation must not proceed. It maybe preferable to block the GDA with an intraluminal coil or other agent to prevent SIR-Spheres® from flowing to the duodenum. No harm will occur if the gastro-duodenal artery is blocked.

Note: Virtually all complications from SIR-Spheres® arise from the inadvertent delivery of SIR-Spheres® into small blood vessels that go to the pancreas, stomach or duodenum.

The apparatus can all be assembled on a steel tray and placed at the side of the patient. Directions for the use of the Delivery Set are included with the device. These directions should be read in their entirety prior to use.

6. RADIATION SAFETY

Regulatory and local radiation usage guidelines should be followed concerning implantation and post-implantation care.

Personnel Exposure (thermo luminescent dosimetry - TLD)

Table 3 – Typical Exposure Dose Per Patient for Implant Preparation (Technologist) for a 3GBq Device (30 minutes)

	Trunk mSv (mrem)	Lens of the Eye mSv (mrem)	Hands mSv (mrem)
Shallow Dose (0.07mm)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
Deep Dose (10 mm)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

Table 4 – Typical Exposure Dose Per Patient for Implant Procedure (Physician) for a 2GBq implant (20 minutes)

	Trunk mSv (mrem)	Lens of the Eye mSv (mrem)	Hands mSv (mrem)
Shallow Dose (0.07mm)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
Deep Dose (10 mm)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

Post-Implant ExposureExposure from patients implanted with an average of 2.1GBq approximately 5-6 hours post implantation at various distances from the patient's abdomen: (1mSv = 100 mrem)

0.25m	18.8 µSv/hr
0.5m	9.2 µSv/hr
1m	1.5 µSv/hr
2m	0.4 µSv/hr
4m	<0.1 µSv/hr

7. ADVERSE EVENTS

The common adverse events after receiving the SIR-Spheres® result from a mild post-embolisation syndrome and include fever, mild to moderate abnormality of liver function tests (mild increase in SGOT, alkaline phosphatase, bilirubin), abdominal pain, nausea, vomiting, and diarrhoea.

Potential Serious Adverse Events Due to High Radiation

- **Acute pancreatitis ----** causes immediate severe abdominal pain. Verify by gamma camera imaging of the abdomen and test for serum amylase.
- **Radiation Pneumonitis ----** causes excessive nonproductive cough. Verify by X-ray evidence of pneumonitis.
- **Acute Gastritis ----** causes abdominal pain. Verify by standard methods to diagnosis gastritis/ulceration.
- **Radiation Hepatitis ----** causes unexplained progressive deterioration of liver function. Verify by exclusion of other causes and core biopsy of the liver.
- **Acute cholecystitis ----** causes significant pain and may require cholecystectomy for resolution.

8. WARNINGS

- Inadvertent delivery of SIR-Spheres® to the gastrointestinal tract or pancreas will cause acute abdominal pain, acute pancreatitis or peptic ulceration. This may occur with greater frequency if SIR-Spheres® is delivered via an implanted hepatic artery port where there is less control over catheter placement.
- High levels of implanted radiation and/or excessive shunting to the lung may lead to radiation pneumonitis.
- Excessive radiation to the normal liver parenchyma may result in radiation hepatitis.
- Inadvertent delivery of SIR-Spheres® to the gallbladder may result in abdominal pain and cholecystitis that may require a cholecystectomy for resolution.

9. CONTRAINDICATIONS

SIR-Spheres® is contraindicated in patients who have:

- had previous external beam radiation therapy to the liver;
- ascites or are in clinical liver failure;
- markedly abnormal synthetic and excretory liver function tests (LFTs);
- greater than 20% lung shunting of the hepatic artery blood flow determined by Technetium MAA scan;
- pre-assessment angiogram that demonstrates abnormal vascular anatomy that would result in significant reflux of hepatic arterial blood to the stomach, pancreas or bowel;
- been treated with capecitabine within the two previous months, or who will be treated with capecitabine at any time following treatment with SIR-Spheres®;
- complete portal vein thrombosis.

10. PRECAUTIONS

- Safety and effectiveness of this device in pregnant women, nursing mothers or children have not been established.
- A SPECT scan of the upper abdomen may be performed immediately after implantation of SIR-Spheres®. The SPECT scan will detect the Bremsstrahlung radiation from the yttrium-90 to confirm placement of the microspheres in the liver.
- This product is radioactive. Local regulations must be followed when handling this device.
- Some patients may develop gastritis following treatment. Gastric acid blocking drugs may be used the day before implantation of SIR-Spheres® and continued as needed to reduce gastric complications.
- Many patients may experience abdominal pain immediately after administration of SIR-Spheres® and pain relief may be required.
- SIR-Spheres® demonstrated a mild sensitisation potential when tested dermally in an animal model

Sirtex Medical Limited
Unit F6, 16 Mars Road
Lane Cove NSW 2066
Australia

Sirtex Wilmington LLC
Unit 2-4, 16 Upton Drive
Wilmington MA 01887
USA

Sirtex Medical (Europe) Limited
Walter-Flex Straße 2
53113 Bonn
Germany

EU Authorised Representive
Priory Analysts Ltd
The Atrium, Park St West, Luton, LU1 3BE, UK
Tel: 44 (0) 1908 319295 Fax: 44 (0) 1908 320776

SIR-Spheres®
(Yttrium-90 Mikrosphären)

STERILE CE **0086**

1. BESCHREIBUNG

SIR-Spheres® besteht aus biokompatiblen Mikrosphären, die Yttrium-90 enthalten und einen Durchmesser von zwischen 20 und 60 Mikron haben. Yttrium-90 ist ein Isotop mit hoher Energie, das Betastrahlen und keine primäre Gammastrahlung abgibt. Die maximale Energie der Betapartikel liegt bei 2,27 MeV, wobei der Durchschnitt bei 0,93 MeV liegt. Der maximale Strahlungsbereich im Gewebe beträgt 11 mm, wobei der Durchschnitt bei 2,5 mm liegt. Die Halbwertzeit beträgt 64,1 Stunden. In der therapeutischen Anwendung, bei der das Isotop bis zur Unendlichkeit zerfallen muss, werden 94 % der Strahlung in 11 Tagen abgegeben. SIR-Spheres® ist ein permanentes Implantat. Jede Vorrichtung wurde mit feuchter Hitze sterilisiert, und ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.

SIR-Spheres® wird in einem Fläschchen mit Wasser zur Injektion geliefert. Jedes Fläschchen enthält 3 GBq Yttrium-90 (zum Zeitpunkt des Kalibrierens) auf insgesamt 5 ml Wasser zur Injektion. Das Fläschchen wird in einem 6,4 mm dicken Bleitopf versendet. Das Paket umfasst einen verplombten Bleitopf, in dem sich ein Glasfläschchen mit SIR-Spheres® befindet, und eine Packungseinlage in einem Typ A Verpackungsbehälter.

Das Fläschchen und deren Inhalt sollten im Transportbehälter auf Raumtemperatur (15-25° C, 59-77° F) gelagert werden.

Das Kalibrierungsdatum (für radioaktive Inhalte) und das Ablaufdatum stehen auf dem Fläschchenetikett. SIR-Spheres® ist ab dem Zeitpunkt des Kalibrierens bis zu 24 Stunden verwendbar.

SIR-Spheres® wird in hepatische Tumore durch Einbringung in entweder die Arteria hepatica communis oder die rechte bzw. linke Arteria hepatica mittels eines Katheters oder eines implantierten Ports implantiert. SIR-Spheres® verteilt sich aufgrund der Physiologie des Blutflusses der Arteria hepatica, des Verhältnisses des Tumors zur normalen Leber und der Tumorgröße nicht gleichmäßig in der Leber. Der Tumorrand erhält eine höhere Dichte pro Verteilungseinheit an SIR-Spheres® als die normale Leber. Wurde SIR-Spheres® in die Leber implantiert, wird es nicht metabolisiert oder exkretiert, und verbleibt permanent in der Leber.

2. BESTIMMUNGSZWECK

SIR-Spheres® ist für die Implantation in hepatische Tumore durch die Arteria hepatica bestimmt.

3. GEBRAUCHSHINWEISE

SIR-Spheres® ist für den Gebrauch bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resektierbarem Leberkrebs indiziert.

4. ZUBEHÖR

Zubehör für die Implantationsverfahren kann folgende Teile umfassen:

- SIR-Spheres® Verabreichungsset und Sirtex V-Fläschchen
- Verabreichungsbehälter und V-Fläschchenhalter
- Spritzenabschirmung

5. GEBRAUCHSANLEITUNG

5.1 PATIENTENAUSWAHL UND TESTS VOR DER BEHANDLUNG

Eine Behandlung mit SIR-Spheres ist für Patienten mit nicht resektablen Tumoren geeignet. Die Patientenauswahl für eine Behandlung mit SIR-Spheres hängt von der Meinung eines Arztes ab, um zu entscheiden, ob die Kontrolle des Tumors in der Leber für den Patienten vorteilhaft ist.

Patiententests vor der Behandlung mit SIR-Spheres®

Folgende Tests werden vor der Behandlung empfohlen:

- Ein hepatisches Angiogramm sollte erstellt werden, um die arterielle Anatomie der Leber festzustellen
- Es sollte eine nuklearmedizinische Durchdringungsszintigraphie (Intrahepatische Szintigraphie mit Technetium MAA) durchgeführt werden, um den prozentualen Anteil des Lungenshunts zu bestimmen. Das wird entweder mittels eines Katheters in der Arteria hepatica oder einen implantierten Port durchgeführt.
- Serologische Leberfunktionstests sollten durchgeführt werden, um das Ausmaß der Leberfunktionsschädigung festzustellen.

Andere Imagingtests, wie Röntgenaufnahmen der Brust, ein CT-Scan der Brust und des Abdomen, eine Abdominal-Ultraschalluntersuchung und ein Knochen-Scan werden empfohlen, um das Ausmaß der Erkrankung festzustellen.

5.2 STRAHLENDOSIMETRIE

Die Strahlendosimetrie von SIR-Spheres® ist aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Mikrosphären in der normalen Leber und den Tumoren eine komplexe und schwierige Aufgabe. Allgemein liefert 1 GBq (27 mCi) Yttrium-90 pro kg Gewebe eine Strahlendosis von 50 Gy .[2] Allerdings wird wegen der ungleichmäßigen Verteilung der Dosis auf den Tumor und die normale Leber eine proportional größere Menge der Strahlung zum Tumorgewebe geliefert.

Beispiel: Ein Patient hat eine 1.500 g schwere Leber mit einem 4 cm großen Tumor im rechten Lobus und einem 3 cm großen Knötchen im linken Lobus. Der Technetium-99 Szintigraphie zeigt ein 5:1 Dichteverhältnis per Volumeneinheit zwischen dem Tumor und der Leber. Der Patient erhält 2 GBq SIR-Spheres®. Die Strahlendosis zum Tumor ist 294 Gy und zum Lebergewebe 58,5 Gy.

Die Strahlendosis an andere Organe ist minimal oder unbedeutend, mit Ausnahme der Nachbarorgane der Leber, wie Magen, Dickdarm, Gallenblase und Lunge. Die Strahlendosis kann sich bedeutsam erhöhen, wenn ein Shunt des arteriellen Blutes zur Lunge stattfindet, oder die SIR-Spheres® unbeabsichtigt in andere Organe, wie den Magen oder das Pankreas, eingebracht werden.

5.3 TECHNIK ZUR DURCHFÜHRUNG EINER INTRAHEPATISCHEN SZINTIGRAPHIE MIT TECHNETIUM MAA

Technetium-99m MAA (makroaggregiertes Albumin) 150 MBq (4 mCi) wird durch einen Katheter in der Arteria hepatica oder einen implantierten Port injiziert, um den durch die Leber in die Lungen gehenden Bruchteil und die relative Verteilung des MAA (und damit von SIR-Spheres®) zwischen dem Tumor und der normalen Leber abzuschätzen. Der Patient befindet sich in Rückenlage. Arteriore und posteriore Bilder des Abdomen, des Thorax und des rechten lateralen Abdomen werden aufgenommen. Interessierende Bereiche (ROI) werden um die gesamten Lungenfelder und das gesamte Leberfeld gezeichnet.

Der Prozentsatz des Lungenshunts =
Counts der gesamten Lunge / Counts der gesamten Lunge plus Counts der Leber x 100

Die gleiche Technik kann zur Kalkulation der relativen Verteilung des MAA (und damit von SIR-Spheres®) zwischen dem Tumor und der normalen Leber verwendet werden. Das ist nur möglich, wenn die „interessierenden Bereiche" des Tumors und der normalen Leber auf der Szintigraphie mit MAA klar bestimmt werden können.
Falls der prozentuale Anteil der Lungenshunts >10 % ist, dann muss die Dosis an SIR-Spheres® reduziert werden *(siehe Tabelle 1)*.

Tabelle 1 – Empfehlungen zur Dosisreduzierung

Lungenshunts in Prozent	Aktivität der SIR-Spheres®
< 10 %	Verabreichung der Gesamtmenge an SIR-Spheres®
10 % bis 15 %	Menge an SIR-Spheres® um 20 % reduzieren
15 % bis 20 %	Menge an SIR-Spheres® um 40 % reduzieren
> 20 %	SIR-Spheres® nicht verabreichen

5.4 BERECHNUNG DER INDIVIDUELLEN DOSIS

Es gibt drei anerkannte Methoden zur Berechnung der Strahlendosis für den Patienten: ein empirisches Modell, ein KO-Modell und ein Verteilungsmodell.

Empirisches Modell
Beim empirischen Modell werden die Sicherheitsspielräume der Dosen übernommen, die aufgrund bereits veröffentlichter klinischer Daten bekannt sind. Sie können gemäß Tabelle 2 festgelegt werden.

Tabelle 2 – Die empfohlene Patientendosis

Der Prozentanteil des Tumors in der Leber	Empfohlene Y-90 Dosis*
> 50 %	3,0 GBq
25 % - 50 %	2,5 GBq
< 25 %	2,0 GBq

*Falls der Lungenshunt bei 10 % oder mehr liegt, sollte die Patientendosis gemäß der Tabelle 1 reduziert werden.

KO
Bei der KO-Methode variiert die Aktivität des Yttrium-90 je nach Größe des Patienten und Größe des Tumors in der Leber. Dies ist die am breitesten verwendete Methode.

Bei der KO-Methode wird mit der Körperoberfläche (KO) des Patienten (berechnet aus seinem Gewicht und seiner Größe) und dem prozentualen Anteil der Leber (nach Volumen), der durch den Tumor ersetzt wurde (berechnet aufgrund des CT-Scans), gerechnet. Die meisten Patienten werden zwischen 1,3 und 2,5 GBq des Yttriums-90 erhalten, wenn die gesamte Leber behandelt werden soll.

SIR-Spheres®-Aktivität in GBq

$$= (\text{KO} - 0{,}2) + \left(\frac{\textit{Tumoranteil in \%}}{100} \right)$$

Die Körperoberfläche (KO) wird mittels einer Gewichts-/Größenkurve berechnet.
Tumoranteil in Prozent = Tumorgröße x 100 / Tumorgröße + Leber

Verteilungsmodell
Diese Methode umfasst ein Selektieren sicherer Strahlendosen an die normale Leber und die Lunge und das Implantieren der maximalen Aktivität, die diese Grenzen nicht überschreiten wird. Die Strahlendosis an das normale Leberparenchym sollte bei Patienten mit einer normalen Leber 80 Gy und bei Patienten mit Zirrhose 70 Gy nicht überschreiten. Die an die Lunge gehende Dosis sollte 25 Gy nicht überschreiten und möglichst unter 20 Gy liegen. Bei der vom Tumor aufgenommenen Dosis besteht keine Obergrenze.

Für diese Technik sind zwei Messungen erforderlich:
1. Messung der Größe des Tumors und der Leber, die nach einem CAT-Scan bestimmt wurden
2. Messung der Proportionen der mit Technetium-99 markierten MAA-Aktivität, die im Tumor, der normalen Leber und der Lunge lagert und aufgrund eines Scans mit einer Gammakamera bestimmt wurde.

Da die Lunge zum größten Teil mit Luft gefüllt ist, kann der CAT-Scan nicht zur Messung der Größe des Lungenparenchyms verwendet werden, und daher wird ein Lungenvolumen von 1.000 cm^3 vorausgesetzt. Zur Berechnung der Gewebemasse werden alle Gewebedichten auf 1 g/cm^3 geschätzt.

Die *Gleichung 1* wird zur Berechnung der Strahlendosis benutzt, die ein Organ nach Einbringen von SIR-Spheres® in dieses Organ erhält.

Gleichung 1:
Strahlendosis im Gewebe (Gy) =
49670 *x gesamte Yttrium-90-Aktivität im Organ oder Gewebe (in* GBq*)* / *Masse des Organs oder Gewebes (*in Gramm*)*

Daher ist Folgendes zur Berechnung der implantierten Aktivität erforderlich:
1. Berechnung des Volumens der normalen Leber und des Tumors aufgrund des CT-Scans der Leber
2. Umrechnung jedes Volumens zur Masse auf der Basis von 1 g/cm^3
3. Bestimmung des Volumens der Lunge und Umrechnung auf Masse (oder mit einer Schätzung von 1.000 g arbeiten) aufgrund eines CT-Scans der Lunge.
4. Feststellung der Aktivität in der Lunge, dem Tumor und der Leber aufgrund der *nuklearmedizinischen Durchdringungsszintigraphie.*
5. Bestimmung des T/N-Aktivitätsverhältnisses (berechnet als Aktivität pro Masseeinheit des Organs bzw. des Gewebes) bei Verwendung der *Gleichung 2.*
6. Bestimmung des prozentualen Anteils des Lungenshunts unter Verwendung der *Gleichung 3.*

Zur Bestimmung des T/N-Verhältnisses sollte die folgende Gleichung benutzt werden:

Gleichung 2: $T/N = V = (A_{Tumor}/M_{Tumor})/(A_{Leber}/M_{Leber})$
Wobei
T/N (V) das Gewebe/normale Verhältnis der Aktivität im Tumor und der normalen Leber pro Masseeinheit einer jeden dieser Gruppen ist.
A_{Tumor} ist die Aktivität im Tumor
M_{Tumor} ist die Masse des Tumors

[2] Russell, Carden, Herron: „Dosimetry Calculations of Yttrium-90 used in the treatment of liver cancer", Endocurietherapy/Hypertherm Oncol., 1988, 4:171-186

A_{Leber} ist die Aktivität in der normalen Leber
M_{Leber} ist die Masse der normalen Leber

Gleichung 3: Lungenaktivität $(A_{Lunge}) = A_{gesamt} \times \frac{L}{100}$

Wobei A_{gesamt} die gesamte für die nuklearmedizinische Durchdringungsszintigraphie implantierte Aktivität und L der prozentuale Anteil des Lungenshunts ist.

Prozentualer Anteil des Lungenshunts = 100 x $A_{Lunge}/(A_{Lunge} + A_{Leber} + A_{Tumor})$

Zur Berechnung der gesamten zu implantierenden Aktivität verwenden Sie die folgenden Gleichungen. Die erforderliche Aktivität sollte unter Berücksichtigung der Lungendosis als limitierender Faktor berechnet werden, und dann sollte wieder die Dosis an die normale Leber als limitierender Faktor gebraucht werden. Von diesen zwei kalkulierten Aktivitäten sollte die niedrigere verwendet werden.

Zur Bestimmung der implantierten Aktivität unter Berücksichtigung einer limitierten Lungendosis dient folgende Gleichung:

Gleichung 4: $A_{gesamt} = \frac{D_{Lunge} M_{Lunge} 100/L}{49670}$

Wobei:
D_{Lunge} die Dosis an die Lunge ist
M_{Lunge} die Masse der Lunge ist
A_{Lunge} die Aktivität zur Lunge ist
A_{gesamt} die gesamte Aktivität ist
L = der prozentuale Anteil des Lungenshunts ist

Zur Bestimmung der implantierten Aktivität unter Berücksichtigung einer limitierten normalen Leberdosis dient folgende Gleichung:

Gleichung 5: $A_{gesamt} = \frac{[D_{Leber}((T/N\ M_{Tumor}) + M_{Leber})]}{[49670\ (1\text{-}L/100)]}$

Das Verteilungsmodell kann nur benutzt werden, wenn die Tumormasse in einem separaten Bereich innerhalb der Leber ist. Dies ist bei Patienten mit primärem Leberzellkarzinom wahrscheinlicher, wo häufig eine große einzelne Tumormasse vorhanden ist. Patienten mit einer Metastase haben gewöhnlich viele Bereiche, auf die sich die Metastase ausbreitet, wodurch ein Bestimmen des Tumors und der normalen Parenchymgruppen ausgeschlossen wird.

5.5 DOSISVORBEREITUNG

- Packen Sie die SIR-Spheres® aus und lassen Sie das Versandfläschchen im Bleitopf.
- Platzieren Sie es auf der Arbeitsfläche in einen Bleitopf oder einen abgeschirmten Behälter aus Acryl, falls vorhanden.
- Entfernen Sie die Mitte der Aluminiumversiegelung mit einer Fasszange vom sterilen V-Fläschchen und reinigen Sie das Septum mit einem alkoholgetränkten Tupfer.
- Platzieren Sie das V-Fläschchen zur Stabilisierung und Abschirmung in einen leeren Bleitopf (10 cm x 6 cm).
- Führen Sie eine kurze, 0,20 mm dicke Nadel (25 Gauge) durch das Septum des V-Fläschchens, bis das Septum so eben durchstochen wird, um ein Luftloch zu schaffen.
- Nehmen Sie das SIR-Spheres® Versandfläschchen aus dem Bleitopf und schütteln Sie es zur Verteilung von SIR-Spheres® gut.
- Bestimmen Sie mit einem Dosiseichgerät die Aktivität im Versandfläschchen und stellen Sie es wieder in den Bleitopf.
- Bestimmen Sie das zu entnehmende Volumen, um die erforderliche Strahlendosis für den Patienten zu erhalten.
- Entfernen Sie teilweise die Aluminiumversiegelung des SIR-Spheres® Versandfläschchens. Reinigen Sie sie mit einem alkoholgetränkten Tupfer.
- Führen Sie eine 0,20 mm dicke Nadel (25 Gauge) durch das Septum des Versandfläschchens ein, um ein Luftloch zu schaffen. Stellen Sie dabei sicher, dass die Nadel weit genug vom Inhalt des Versandfläschchens entfernt ist.
- Benutzen Sie eine abgeschirmte 5 ml Spritze mit einer 0,65 bis 0,40 mm dicken Spinalnadel (20 - 22 Gauge), die mindestens 70 mm lang ist, um das Septum des SIR-Spheres® Versandfläschchens zu durchstechen. Ziehen Sie sie einige Male auf und drücken sie wieder herunter, um SIR-Spheres® gründlich zu mischen.
- Entnehmen Sie schnell die zuvor kalkulierte Strahlendosis für den Patienten und geben Sie sie in das belüftete V-Fläschchen im anderen Bleitopf. Entnehmen Sie die benötigte Menge schnell, bevor sich der Inhalt des Versandfläschchens wieder absetzen kann.
- Überprüfen Sie die Patientendosis im V-Fläschchen durch erneutes Messen der Aktivität im Versandfläschchen mit dem Dosiseichgerät und korrigieren Sie sie bei Bedarf.
- Tun Sie das V-Fläschchen mit der bestätigten Patientendosis in die dafür vorgesehene Acrylabschirmung.

Die Patientendosis kann jetzt zum Implantationsraum für die SIR-Spheres® transportiert werden.

5.6 IMPLANTATIONSVERFAHREN

[Bevor eine Implantation dieser Vorrichtung unternommen wird, haben Ärzte die Gebrauchsanleitung von Sirtex Medical zur Verabreichung von SIR-Spheres® einzusehen.]

SIR-Spheres® kann über die Arteria hepatica implantiert werden, und zwar mittels eines implantierten Katheters mit Port oder transfemoral.

Portimplantation für die Arteria hepatica
Im Allgemeinen wird dieses Verfahren eingesetzt, wenn der Port auch für eine andere Behandlung benutzt wird, wie beispielsweise einer regionalen hepatischen Chemotherapie mittels Perfusion. Ein Chirurg, der mit dieser Technik vollkommen vertraut ist, hat die Einführung des Ports für die Arteria hepatica auszuführen. Ein Beachten kleiner chirurgischer Details kann drastische Auswirkungen auf den Erfolg oder auf Komplikationen des Verfahrens haben.

Für das Implantieren von SIR-Spheres® über den Port sind einige weitere Faktoren zu beachten.

- Der Katheter der Arteria hepatica sollte in die arterielle Blutversorgung der Leber platziert werden, so dass die gesamte Leber vom Katheter durchströmt wird.
- Es gibt häufig kleine Arterien, die von der Arteria hepatica communis (und manchmal sogar von der rechten oder linken Arteria hepatica) zum Magen und Duodenum verlaufen. Sie **müssen** zum Zeitpunkt der Einführung des Ports bzw. der Pumpe **abgebunden** werden. Werden diese Gefäße nicht abgebunden, können sich SIR-Spheres® zum Zeitpunkt der Implantation im Magen und Duodenum absetzen, was ernste Komplikationen zur Folge haben kann.
- Der Katheter wird normalerweise durch Einführen durch die gastroduodenale Arterie in die Arteria hepatica gelegt, muss aber eventuell in eine andere Arterie gelegt werden.
- Der Katheter sollte einen Innendurchmesser von mindestens 0,8 mm haben. Werden Katheter mit kleineren Durchmessern verwendet, können sie während der Verabreichung von SIR-Spheres® blockieren.
- Die Gallenblase sollte immer entfernt werden, damit SIR-Spheres® in Verbindung mit einer Chemotherapie über die Arteria hepatica keine Strahlennekrose der Gallenblase verursacht.
- Der Patient muss sich von chirurgischen Eingriffen erholt haben, ehe er mit SIR-Spheres® behandelt wird.
- Es ist zu beachten, dass SIR-Spheres® ***langsam*** in die Arteria hepatica eingebracht wird, um einen Reflux der Mikrosphären in die Arteria hepatica und deren Absetzen in das Pankreas, den Magen oder andere Organe zu verhindern. Der Katheter sollte während des Verabreichungsverfahrens regelmäßig durchgespült werden, um sicherzustellen, dass die Mikrosphären den Katheter nicht blockieren.
- Wurde eine Pumpe eingeführt, wird SIR-Spheres® durch den Seitenport der Pumpe injiziert. Bei manchen Pumpentypen ist der Seitenport nur mit einer Nadeln von 0,25 mm Größe (Gauge 24) oder kleiner zugänglich. Es ist möglich, SIR-Spheres® durch diese kleinere Nadel zu injizieren, allerdings besteht ein erhöhtes Risiko, dass die Sphären die Nadel blockieren. Daher sollte die verabreichende Person eine stark verdünnte Suspension an SIR-Spheres® einbringen, um ein Blockieren der Nadel zu vermeiden.
- Sollte die Pumpe keinen separaten Seitenport haben, kann sie nicht zur Injektion von SIR-Spheres® verwendet werden.

Transfemorale Implantation
Der Katheter für die Arteria hepatica wird mit Hilfe von Röntgenaufnahmen über die Arteria femoralis eingeführt. Wird dieses Implantationsverfahren bevorzugt, muss das Verfahren von einem geschulten interventionellen Radiologen durchgeführt werden.

Durch dieses Verfahren kann genau kontrolliert werden, wo der Katheter gelegt wird. Zudem ist eine Routinekontrolle der Katheterposition im Verlauf des Implantationsverfahrens möglich. Ein transfemoraler Katheter kann ebenfalls weiter in die Leber eingeführt werden und sorgt dafür, dass es nicht zu einem Reflux von SIR-Spheres® in die kleinen Arterien kommt, die den Darm versorgen. Das ist nicht möglich, wenn implantierte Katheter mit einem Port bzw. Pumpen verbunden sind.

Das Verfahren zur Verabreichung von SIR-Spheres® ähnelt der Verwendung eines Ports oder einer Pumpe, wenn der Katheter korrekt gelegt wurde und das Ende des Katheters mit dem SIR-Spheres® Verabreichungsset verbunden ist. Der Radiologe muss die Position des Katheters während des Verfahrens wiederholt prüfen, um sicherzugehen, dass er noch korrekt gelegt ist und es nicht zu einem Reflux von SIR-Spheres® in andere Organe kommt. Dies geschieht durch Injizieren eines Kontrastmittels durch den linken Port des Verabreichungssets während der Einbringung von SIR-Spheres®.

SIR-Spheres® muss langsam verabreicht werden. Es sollten nicht mehr als 5 ml pro Minute eingebracht werden, da eine rasche Verabreichung einen Reflux in die Arteria hepatica und in andere Organe zur Folge haben kann. Am Ende des Verfahrens wird der Katheter entfernt.

Radiologische Platzierung des Katheters
Der Radiologe muss mit den häufig vorkommenden arteriellen Abweichungen in der Blutversorgung zur Leber und von der Leber zum Darm vertraut sein. Es sollte auf jeden Fall versucht werden, SIR-Spheres® in die Arteria hepatica propria einzubringen, so dass die Strahlung auf beide Lobi der Leber verteilt wird. Wenn sich die Tumore auf einen Lobus beschränken, kann der Katheter gezielt in die lobäre Arterie eingeführt werden, die allein diesen Lobus versorgt. Dabei bleibt der normale Lobus frei.

Es ist sehr wichtig, dass SIR-Spheres® nicht in andere Organe eingebracht wird, insbesondere nicht in das Pankreas, den Magen oder das Duodenum. **Der Katheter muss gut distal in die Arteria gastroduodenalis und in andere Arterien, die den Darm mit Blut versorgen, platziert werden, um ein Eindringen von SIR-Spheres® in das Duodenum und den Magen zu verhindern.** Wenn die Möglichkeit besteht, dass SIR-Spheres® in die Arteria gastroduodenalis gelangt, darf die Implantation nicht stattfinden. Es kann besser sein, die Arteria gastroduodenalis mit einer intraluminalen Spirale oder einem anderen Agens zu blockieren, um ein Eindringen von SIR-Spheres® in das Duodenum zu verhindern. Es entsteht kein Schaden, falls die Arteria gastroduodenalis blockiert ist.

Hinweis: Praktisch alle durch SIR-Spheres® entstehende Komplikationen beruhen auf einem unbeabsichtigten Einbringen von SIR-Spheres® in die kleinen Blutgefäße, die zum Pankreas, Magen oder Duodenum verlaufen.

Die gesamte Vorrichtung kann auf einem Stahltablett aufgebaut und neben den Patienten gestellt werden. Die Gebrauchsanweisung für das Verabreichungsset wird mit der Vorrichtung geliefert. Diese Anweisungen sollten vor der Verwendung vollständig durchgelesen werden.

6. STRAHLENSICHERHEIT

Regulierungsvorschriften und örtliche Richtlinien zum Umgang mit Strahlung sind hinsichtlich der Implantation und der Betreuung nach der Implantation zu beachten.

Bestrahlung des Personals (Thermolumineszent-Dosimetrie, TLD)

Tabelle 3 – Typische Bestrahlungsdosis pro Patient für die Implantatvorbereitung (Technologe) für eine 3 GBq Vorrichtung (30 Minuten)

	Rumpf mSv (mrem)	Augenlinse mSv (mrem)	Hände mSv (mrem)
Oberflächen-dosis (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Tiefendosis (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Tabelle 4 – Typische Bestrahlungsdosis pro Patient für das Implantationsverfahren (Arzt) für ein 2 GBq Implantat (20 Minuten)

	Rumpf mSv (mrem)	Augenlinse mSv (mrem)	Hände mSv (mrem)
Oberflächen-dosis (0,07mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Tiefendosis (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Bestrahlung nach der Implantation Bestrahlungswerte von Patienten, die ein Implantat mit durchschnittlich 2,1GBq besitzen, etwa 5 bis 6 Stunden nach der Implantation und bei verschiedenen Abständen vom Abdomen des Patienten: (1mSv = 100 mrem)

0,25 m	18,8 µSv/h
0,5 m	9,2 µSv/h
1 m	1,5 µSv/h
2 m	0,4 µSv/h
4 m	<0,1 µSv/h

7. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Die gewöhnlichen unerwünschten Ereignisse nach Erhalt von SIR-Spheres® entstehen aufgrund eines leichten Syndroms nach der Embolisation und umfassen Fieber, leichte bis mäßige Anomalie des Leberfunktionstests (leichte Erhöhung der SGOT, alkalische Phosphatase, Bilirubin), Leibschmerzen, Nausea, Erbrechen und Diarrhöe.

Sirtex Medical Limited
Unit F6, 16 Mars Road
Lane Cove NSW 2066
Australia

Sirtex Wilmington LLC
Unit 2-4, 16 Upton Drive
Wilmington MA 01887
USA

Sirtex Medical (Europe) Limited
Walter-Flex Straße 2
53113 Bonn
Germany

EU Authorised Representive
Priory Analysts Ltd
The Atrium, Park St West, Luton, LU1 3BE, UK
Tel: 44 (0) 1908 319295 Fax: 44 (0) 1908 320776

Mögliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgrund hoher Strahlung

- **Akute Pankreatitis:** verursacht sofortigen akuten Leibschmerz. Durch Aufnahmen des Abdomen mit einer Gammakamera und einen Test der Serumamylase nachweisen.
- **Strahlenpneumonitis:** verursacht übermäßigen, nicht produktiven Husten. Durch Röntgenaufnahmenbeweise auf Pneumonitis nachweisen.
- **Akute Gastritis:** verursacht Leibschmerz. Durch Standardverfahren für Gastritis-/Ulzerationdiagnose nachweisen.
- **Strahlenhepatitis:** verursacht unerklärbare, progressive Verschlechterung der Leberfunktion. Durch Ausschluss anderer Ursachen und Biopsie der inneren Leber nachweisen.
- **Akute Cholezystitis:** verursacht erhebliche Schmerzen und kann zur Resolution ein Entfernen der Gallenblase erforderlich machen.

8. WARNHINWEISE

- Unbeabsichtigtes Einbringen von SIR-Spheres® in den Gastrointestinaltrakt oder das Pankreas verursachen akuten Leibschmerz, akute Pankreatitis oder peptische Ulzeration. Dies kann häufiger vorkommen, wenn SIR-Spheres® über einen implantierten Port für die Arteria hepatica eingebracht wird, bei dem weniger Kontrolle bei der Katheterlegung möglich ist.
- Hohe Werte der implantierten Strahlung und/oder übermäßige Shunts zur Lunge können zu einer Strahlenpneumonitis führen.
- Übermäßige Strahlung an das normale Leberparenchym kann zu einer Strahlenhepatitis führen.
- Unbeabsichtigt an die Gallenblase abgegebene SIR-Spheres® können Leibschmerzen sowie eine Cholezystitis verursachen, die zur Resolution ein Entfernen der Gallenblase erforderlich machen.

9. KONTRAINDIKATIONEN

SIR-Spheres® ist kontraindiziert bei Patienten,

- die bereits eine externe Strahlentherapie der Leber erhalten haben,
- die unter Aszites leiden oder klinisches Leberversagen haben,
- die deutlich abnormale synthetische und exkretorische Leberfunktionstests aufweisen,
- bei denen ein Lungenshunt von über 20 % des Blutflusses der Arteria hepatica vorliegt, der durch eine Szintigraphie mit Technetium MAA bestimmt wird,
- bei denen ein Angiogramm zur Vorbewertung eine anomale Gefäßanatomie aufweist, die zu einem bedeutenden Reflux an Blut der Arteria hepatica zum Magen, Pankreas oder Darm führen würde,
- die innerhalb der vorangehenden Monate mit Capecitabin behandelt wurden oder zu einem Zeitpunkt nach der Behandlung mit SIR-Spheres® mit Capecitabin behandelt werden,
- die eine komplette Pfortaderthrombose haben.

10. VORSICHTSMASSNAHMEN

- Ein sicherer Gebrauch und die Wirksamkeit dieser Vorrichtung bei Schwangeren, Stillenden oder Kindern wurden nicht erwiesen.
- Ein SPECT Scan des Oberbauchs kann sofort nach der Implantation von SIR-Spheres® durchgeführt werden. Durch den SPECT Scan wird die Bremsstrahlung des Yttrium-90 festgestellt, um die Platzierung der Mikrosphären in der Leber zu bestätigen.
- Dieses Produkt ist radioaktiv. Beim Umgang mit dieser Vorrichtung müssen die örtlichen Richtlinien befolgt werden.
- Bei einigen Patienten kann es nach der Behandlung zu einer Gastritis kommen. Magensäureblocker können am Tag vor der Implantation von SIR-Spheres® eingesetzt und nach Bedarf weiterhin zur Einschränkung gastrischer Komplikationen genommen werden.
- Bei vielen Patienten treten direkt nach der Verabreichung von SIR-Spheres® Leibschmerzen auf, die eventuell eine Schmerzlinderung erfordern.
- SIR-Spheres® wies ein schwaches Potenzial zur Allergisierung bei Hauttests an Tiermodellen auf.

SIR-Spheres®
(Microsphères d'Yttrium-90)

STERILE CE **0086**

1. DESCRIPTION

SIR-Spheres® se compose de microsphères biocompatibles de diamètre compris entre 20 et 60 microns et contenant de l'yttrium-90. L'yttrium-90 est un isotope à forte énergie émettant des bêta purs, sans aucune émission gamma primaire. L'énergie maximale des particules bêta est de 2,27 MeV, avec une énergie moyenne de 0,93 MeV. Le parcours maximal de la particule est de 11 mm dans les tissus avec un parcours moyen de 2,5 mm. La demi-vie du traceur est de 64,1 heures. En utilisation thérapeutique continue, 94% du rayonnement est fourni en 11 jours. SIR-Spheres® est un implant permanent. Chaque dispositif, à usage unique, est stérilisé à la chaleur.

SIR-Spheres® est fourni dans un flacon contenant de l'eau pour injection. Chaque flacon contient 3 GBq d'yttrium-90 (au temps de calibration) dans 5ml d'eau pour injection. Le flacon est expédié dans un pot en plomb de 6,4 mm d'épaisseur. L'emballage se compose d'un flacon de SIR-Spheres®, fermé par une bague de sertissage, se trouvant à l'intérieur d'un pot en plomb ainsi que d'une boîte placée dans un contenant de Type A.

Le flacon et son contenu doivent être stockés dans leur récipient de transport à température ambiante.
(15-25° C, 59-77° F).

La date de calibration (pour le contenu radioactif) et les informations concernant la date limite d'utilisation sont inscrites sur l'étiquette collée sur le flacon. SIR-Spheres® peut être utilisé dans les 24 heures qui suivent l'heure de calibration.

Les microsphères de SIR-Spheres® sont implantées dans les tumeurs hépatiques et distribuées via l'artère hépatique commune ou l'artère hépatique droite ou gauche à l'aide d'un cathéter ou d'un connecteur implanté. Les microsphères de SIR-Spheres® sont distribuées de façon hétérogène dans le foie en raison de la physiologie du flux artériel hépatique, du rapport tumeur / foie normal de la vascularisation des tissus et de la taille de la tumeur. La région tumorale reçoit une plus grande densité par unité de distribution de SIR-Spheres® que le foie normal. Une fois que les microsphères de SIR-Spheres® sont implantées dans le foie, elles ne sont pas métabolisées ou excrétées et restent dans le foie de façon permanente.

2. EMPLOI PRÉVU

SIR-Spheres® est conçu pour implantation dans les tumeurs hépatiques via l'artère hépatique.

3. INDICATIONS D'EMPLOI

SIR-Spheres® est indiqué pour le traitement de patients souffrant d'un cancer hépatique avancé non-opérable.

4. ACCESSOIRES

Les accessoires qui peuvent être utilisés pour la procédure d'implantation sont :

- Le set d'administration SIR-Spheres® et la fiole d'administration 'V'
- La boîte de livraison et le support de la fiole d'administration 'V'
- La seringue blindée

5. MODE D'EMPLOI

5.1 SÉLECTION DES PATIENTS ET TESTS DE PRÉ-TRAITEMENT

Les patients souffrant de tumeurs non-résecables peuvent être sélectionnés pour un traitement par SIR-Spheres. La sélection des patients pour un traitement par SIR-Spheres® nécessite un avis médical assurant que le traitement de la tumeur intra - hépatique sera bénéfique pour ces patients.

Évaluation du patient avant traitement par SIR-Spheres®

Il est recommandé d'effectuer les tests suivants avant de commencer le traitement :

- Une angiographie hépatique doit établir l'anatomie artérielle du foie.
- Une scintigraphie nucléaire interpénétrante de perfusion hépatique (scintigraphie hépatique utilisant des macro-aggrégats d'albumine marqués au technétium-99) doit déterminer le pourcentage de shunt pulmonaire. Ceci s'effectue grâce au cathéter se trouvant dans l'artère hépatique ou à un connecteur implanté.
- Des tests sérologiques de la fonction hépatique doivent être menés afin de déterminer le niveau de détérioration de la fonction hépatique.

D'autres examens d'imagerie, tels que radiographie pulmonaire, scanner du thorax et de l'abdomen, échographie abdominale et scintigraphie osseuse sont également recommandés ; ils permettront de déterminer l'étendue de la maladie.

5.2 DOSIMÉTRIE DU RAYONNEMENT

Le calcul de la dosimétrie du rayonnement de SIR-Spheres® peut s'avérer complexe et difficile à cause de la distribution non-uniforme des microsphères dans le foie normal et les tumeurs. Habituellement, 1 GBq (27 mCi) d'Yttrium-90/kg de tissu fournit une dose de rayonnement équivalente à 50 Gy .[3] Cependant, à cause de la distribution non-uniforme de la dose entre la tumeur et le foie normal, une proportion relativement importante du rayonnement sera distribuée au tissu tumoral.

Prenons l'exemple d'un patient ayant un foie de 1 500 g atteint d'une tumeur de 4 cm dans le lobe droit et d'un nodule de 3 cm dans le lobe gauche. La scintigraphie utilisant du technetium-99 révèle un rapport de densité de 5:1 par unité de volume entre la tumeur et le foie. Le patient reçoit 2 GBq de SIR-Spheres®. La dose de rayonnement à la tumeur est de 294 Gy et de 58,5 Gy au tissu hépatique.

La dose de rayonnement pour les autres organes sera minime voire négligeable, hormis pour les organes à proximité du foie tels que l'estomac, le gros intestin, la vésicule biliaire ou les poumons. La dose de rayonnement peut augmenter de façon significative quand il y a un shunt de sang artériel vers les poumons ou si les microsphères de SIR-Spheres® sont distribuées par accident dans d'autres organes tels que l'estomac ou le pancréas.

5.3 TECHNIQUE POUR EFFECUTER UNE SCINTIGRAPHIE INTRA-HÉPATIQUE UTILISANT LES MAA MARQUÉS AU TECHNÉTIUM-99

Les MAA marqués au technétium-99 (Macro-Agrégâts d'Albumine) 150 MBq (4 mCi) sont injectés via un cathéter dans l'artère hépatique ou via le connecteur implanté afin d'évaluer la fraction traversant le foie pour arriver jusqu'aux poumons ainsi que la distribution relative de MAA (et donc des microsphères de SIR-Spheres®) entre la tumeur et le foie normal. Le patient est placé en décubitus dorsal. Des images antérieures et postérieures de l'abdomen et du thorax ainsi que des images en profil droit de l'abdomen sont prises. Des « zones d'intérêt » sont dessinées tout autour des champs pulmonaires et de la zone hépatique.

Le pourcentage de shunt pulmonaire =

$$\frac{\text{Activité totale des poumons}}{\text{Activité totale des poumons plus activité du foie}} \times 100$$

La même technique peut être utilisée pour calculer la distribution relative de MAA (et donc de SIR-Spheres®) entre la tumeur et le foie normal. Ceci n'est possible que lorsque des « zones d'intérêt » clairement définies peuvent être déterminées sur une scintigraphie utilisant les MAA.

Si le pourcentage de shunt pulmonaire est >10% , il faut réduire la dose de SIR-Spheres® (*voir Tableau 1 ci-dessous*)

Tableau 1 : Recommandations de réduction de dose

Pourcentage de shunt pulmonaire	Activité de SIR-Spheres®
< 10%	Injecter toute la dose de SIR-Spheres®
10% à 15%	Réduire la quantité de SIR-Spheres® de 20%
15% à 20%	Réduire la quantité de SIR-Spheres® de 40%
> 20 %	Ne pas administrer de SIR-Spheres®

5.4 CALCUL DE LA DOSE INDIVIDUELLE

Il existe trois méthodes acceptées de calcul de la dose de rayonnement : le modèle empirique, le modèle SC et le modèle de partition.

Empirique
Le modèle empirique accepte les marges de sécurité des doses, connues à partir des données cliniques publiées précédemment et pouvant être déterminées à partir du Tableau 2.

[3] Russell, Carden, Herron : *Dosimetry Calculations of Yttrium-90 used in the treatment of liver cancer*. Endocurietherapy/Hypertherm Oncol. 1988;4:171-186

Tableau 2 : Dose recommandée par patient

Le % d'atteinte tumorale du foie	Dose d'Y-90 Dose* recommandée
> **50 %**	3,0 GBq
25 % - 50 %	2,5 GBq
< **25 %**	2,0 GBq

*Lorsqu'il y a 10 % ou plus de shunt pulmonaire, la dose du patient devrait être réduite conformément au Tableau 1.

SC
La méthode SC permet d'adapter l'activité d'yttrium-90 par rapport à la taille du patient et à celle de la tumeur hépatique. C'est la méthode la plus couramment utilisée.

La méthode (SC) utilise la Surface Corporelle du patient (calculé à partir du poids et de la taille du patient) et le pourcentage de foie (en volume) remplacé par la tumeur (calculé sur le tomodensitogramme). La plupart des patients recevront entre 1,3 et 2,5 GBq d'yttrium-90 si tout le foie doit être traité.

Activité de SIR-Spheres® en GBq

$$= (\mathbf{SC} - 0{,}2) + \left(\frac{\%\ atte\,\mathrm{int}\,e\ tumorale}{100} \right)$$

La Surface Corporelle (SC) est calculée à partir du tableau de poids et de tailles.

$$\%\ \text{d'atteinte tumorale} = \frac{\text{volume de la tumeur x 100}}{\text{volume de la tumeur + foie}}$$

Modèle de partition
Cette méthode implique la détermination de doses maximales de rayonnement sur le foie normal et les poumons, ainsi que l'administration d'une activité maximale qui ne dépassera pas ces limites. La dose de rayonnement sur le parenchyme hépatique normal ne devrait pas excéder 80 Gy chez les patients ayant un foie normal et 70 Gy chez les patients souffrant d'une cirrhose. La dose délivrée aux poumons doit être inférieure à 25 Gy, de préférence inférieure à 20 Gy. La dose reçue par la tumeur n'est pas limitée.

La technique requiert la mesure :
1. du volume de la tumeur et du foie normal déterminé à partir de la tomodensitomètrie
2. des proportions de l'activité de MAA marqués au technétium-99 se logeant dans la tumeur, dans le foie normal et dans les poumons déterminées par la tomographie gamma.

Étant donné que les poumons sont largement remplis d'air, la tomodensitomètrie ne peut pas être utilisée pour le calcul du volume du parenchyme pulmonaire. C'est pour cette raison qu'on estime celui-ci à 1 000 cc. Pour le calcul des masses tissulaires, l'ensemble des densités tissulaires est estimé à 1 gm/cc.

L'Equation 1 est utilisée pour calculer la dose de rayonnement reçue par un organe ayant reçu des microsphères de SIR-Spheres®.

Equation 1 :
Dose de rayonnement des tissus (Gy) =
49670 x activité totale de l'yttrium-90 dans l'organe ou les tissus (en GBq)
Masse de l'organe ou des tissus (en grammes)

Par conséquent, pour calculer l'activité à administrer, il faut :
1. calculer les volumes de foie normal et tumoral, à partir du tomodensitogramme
2. convertir chaque volume en masse sur une base de 1g / cc
3. à partir du tomodensitogramme, déterminer le volume pulmonaire et convertir celui-ci en masse (ou l'estimer à 1 000 g)
4. à partir de la *scintigraphie nucléaire de perfusion hépatique de médecine nucléaire*, déterminer l'activité pulmonaire, tumorale et hépatique
5. déterminer le rapport d'activité T / N (calculé en activité par unité de masse d'organe ou de tissu) avec l'*Équation 2*
6. déterminer le pourcentage shunté dans les poumons en utilisant l'*Équation 3*.

Pour déterminer le rapport T/N, l'équation suivante doit être utilisée.

Équation 2: $T/N = r = (A_{Tumeur}/M_{Tumeur})/(A_{foie}/M_{foie})$
Où
T/N (r) est le rapport tissu tumoral / tissu normal de l'activité dans la tumeur et le foie normal par unité de masse de chacun de ces compartiments.
A_{Tumeur} est l'activité dans la tumeur
M_{Tumeur} est la masse de la tumeur
A_{foie} est l'activité dans le foie normal
M_{foie} est la masse du foie normal

Équation 3 : $\text{Activité pulmonaire } (A_{poumon}) = A_{Total} \times \frac{L}{100}$

Où A_{Total} est l'activité totale administrée pour la scintigraphie nucléaire de perfusion hépatique en médecine nucléaire et L est le pourcentage de shunt pulmonaire.

Le pourcentage de shunt pulmonaire = 100 x $A_{Poumon}/(A_{Poumon} + A_{Foie} + A_{Tumeur})$

Pour calculer l'activité totale à administrer, utilisez les équations suivantes. L'activité requise doit être calculée en utilisant la dose pulmonaire comme facteur limitant, ainsi qu'en utilisant la dose au foie normal comme facteur limitant. La plus faible de ces deux activités calculées doit être utilisée.

Pour déterminer l'activité administrée afin de ne pas dépasser la dose pulmonaire limite :

Équation 4 : $A_{Total} = \frac{D_{Poumon} M_{Poumon} 100/L}{49670}$

Où :
D_{Poumon} est la dose administrée aux poumons
M_{Poumon} est la masse pulmonaire
A_{Poumon} est l'activité pulmonaire
A_{Total} est l'activité totale
L = est le pourcentage de shunt pulmonaire

Afin de déterminer l'activité à administrer pour s'adapter à la dose maximale au foie normal :

Equation 5 : $A_{Total} = \frac{[D_{foie}((T/N\ M_{Tumeur}) + M_{foie})]}{[49670\ (1\text{-}L/100)]}$

Le modèle de partition ne peut être utilisé que lorsque la masse tumorale occupe une zone discrète dans le foie. C'est souvent le cas chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) primaire possédant une large masse tumorale unique. Les patients souffrant d'une maladie métastatique ont généralement des zones multiples de métastases qui empêchent de définir la tumeur et les compartiments de parenchyme normal.

5.5 PROCÉDURE DE PRÉPARATION DE LA DOSE

- Déballez SIR-Spheres® en laissant le flacon de transport dans le pot en plomb.
- Placez-le sur le plan de travail, dans la boîte en acier blindé ou en acrylique, si vous en avez une disponible.
- Enlevez le couvercle en aluminium de la bague de sertissage de la fiole à scintillation stérile à l'aide de pinces et nettoyez le bouchon en caoutchouc avec un chiffon imbibé d'alcool.
- Placez la fiole à scintillation dans un pot en plomb vide (10 cm x 6 cm) pour obtenir un environnement stable et protégé.
- Insérez une aiguille courte de 0,5 mm (25 G) dans le bouchon de la fiole à scintillation de façon à ce qu'elle le perce et crée un passage pour l'air.
- Enlevez le flacon de transport de SIR-Spheres® du pot en plomb et secouez vigoureusement afin de disperser les microsphères.
- En utilisant un compteur de radiation, déterminez l'activité du flacon de transport et replacez-le dans le pot en plomb.
- Déterminez le volume à retirer afin de fournir la dose de rayonnement dont le patient a besoin.
- Ôtez partiellement la bague de sertissage en aluminium du flacon de transport de SIR-Spheres® et nettoyez à l'aide d'un chiffon imbibé d'alcool.
- Insérez l'aiguille de 0,5 mm (25 G) dans le bouchon de la fiole à scintillation de façon à ce qu'elle le perce et crée un passage pour l'air, assurez-vous que l'aiguille, dans le flacon de transport, au-dessus du niveau de la solution de microspheres.
- Utilisez une seringue blindée de 5 ml avec une aiguille à ponction lombaire de 0,81 à 0,64 mm (20 à 22G) d'au moins 70 mm de long pour percer le bouchon du flacon de transport de SIR-Spheres® et secouez-le rapidement à plusieurs reprises afin de bien mélanger SIR-Spheres®.
- Prélevez rapidement la dose pré-calculée pour le patient et transférez-la dans la fiole à scintillation déjà percée se trouvant dans l'autre pot en plomb. Aspirez rapidement la dose requise avant que le contenu du flacon de transport ne retombe au fond.
- Vérifiez la dose du patient, dans la fiole à scintillation en re-mesurant l'activité dans le flacon de transport à l'aide du compteur de radiation, corrigez si nécessaire.
- Placez la fiole à scintillation, contenant la dose du patient vérifiée, dans la boîte de protection en acrylique.

La dose du patient est maintenant prête à être transportée dans la salle d'administration des microsphères de SIR-Spheres®.

5.6 PROCÉDURE D'IMPLANTATION

[Les médecins doivent se référer au manuel d'utilisation de Sirtex Medical concernant la distribution de SIR-Spheres® avant de tenter d'implanter le dispositif].

SIR-Spheres® peut être implanté via l'artère hépatique en utilisant un cathéter implanté avec connecteur ou un cathéter implanté par voie fémoral.

Implantation via un connecteur pour artère hépatique
Cette méthode est habituellement utilisée si le connecteur sert à un autre traitement telle que la perfusion régionale hépatique de chimiothérapie. Un chirurgien connaissant parfaitement cette technique doit s'occuper de l'insertion du connecteur implanté dans l'artère hépatique. Il est essentiel que le chirurgien fasse attention aux petits détails chirurgicaux car ils peuvent avoir une grande influence sur la réussite ou les complications de la procédure.

Plusieurs facteurs supplémentaires doivent être pris en compte si SIR-Spheres® doit être implanté dans un connecteur :
- Le cathéter implanté dans l'artère hépatique doit être placé dans le flux artériel du foie pour que tout le foie soit perfusé par le cathéter.
- Il y a fréquemment des petites artères partant de l'artère hépatique commune (et parfois même des artères hépatiques droite et gauche) vers l'estomac et le duodénum. Ces petits vaisseaux **doivent être ligaturés** au moment de l'insertion du connecteur / de la pompe. Si ces vaisseaux n'étaient pas ligaturés, SIR-Spheres® irait se loger dans l'estomac et le duodénum lors de l'implantation et pourrait engendrer de graves complications.
- Le cathéter est habituellement placé dans l'artère hépatique : il est inséré dans l'artère gastro-duodénale, mais peut être placé dans une autre artère.
- Le cathéter doit avoir un diamètre d'au moins 0,8 mm. Si des cathéters d'un diamètre plus petit étaient utilisés, ils risqueraient de se boucher au moment de la distribution de SIR-Spheres®.
- La vésicule biliaire doit toujours être enlevée afin d'empêcher que les microsphères de SIR-Spheres® associées à une chimiothérapie administrée via l'artère hépatique ne causent une radionécrose de la vésicule biliaire.
- Le patient doit avoir récupéré de toute opération chirurgicale avant d'être traité avec SIR-Spheres®.
- Il est important de distribuer SIR-Spheres® ***lentement*** dans l'artère hépatique pour empêcher les microsphères de refluer à contre courant dans l'artère hépatique et de se loger dans le pancréas, l'estomac ou dans d'autres organes. Le cathéter doit être rincé à intervalles réguliers durant la procédure de distribution afin de s'assurer que les microsphères ne bloquent pas le cathéter.
- Si une pompe a été insérée, SIR-Spheres® doit être injecté via la partie latérale du connecteur de la pompe. Sur certains types de pompes, on ne peut accéder au connecteur latéral qu'à l'aide d'une aiguille de 0,51 mm (24 G) ou d'une aiguille plus petite. Même si SIR-Spheres® peut être injecté par cette petite aiguille, il existe un risque important d'obstruction de la seringue. Dans ce cas, l'opérateur doit distribuer une suspension très diluée de SIR-Spheres® afin de prévenir l'obstruction de la seringue.
- Si la pompe n'a pas de connecteur latéral séparé, elle ne peut être utilisée pour l'injection de SIR-Spheres®.

Implantation trans-fémorale
Le cathéter placé dans l'artère hépatique est inséré via l'artère fémorale sous contrôle radiologique. Si cette méthode est choisie pour l'implantation, un radiologue interventionnel formé doit s'occuper de la procédure.

Cette méthode permet d'avoir un contrôle total sur l'emplacement exact du cathéter et de permettre de vérifier en routine la position du cathéter tout au long de la procédure d'implantation. Un cathéter trans-fémoral peut également être inséré ailleurs dans le foie pour aider à éviter un éventuel reflux de SIR-Spheres® dans les petites artères approvisionnant les intestins. Ceci n'est pas possible avec les cathéters implantés rattachés aux connecteurs / pompes.

La procédure de distribution de SIR-Spheres® est semblable à l'utilisation d'un connecteur / pompe une fois que le cathéter a été correctement placé dans l'artère hépatique et que l'extrémité du cathéter est reliée au set d'administration de SIR-Spheres. Le radiologue doit vérifier à plusieurs reprises la position du cathéter pendant l'administration de SIR-Spheres® afin de s'assurer qu'il est maintenu en place et qu'il n'y a aucun reflux de SIR-Spheres® dans d'autres organes. Il est possible de procéder à cette vérification en injectant du liquide de contraste dans le connecteur gauche du set d'administration lors de l'administration de SIR-Spheres®.

SIR-Spheres® doit être distribué lentement, à un taux inférieur à 5 ml par minute car une distribution plus rapide pourrait causer un reflux au bas de l'artère hépatique et dans d'autres organes. A la fin de la procédure, le cathéter doit être retiré.

Implantation radiologique du cathéter
Le radiologue doit connaître les fréquentes anomalies artérielles de l'irrigation du foie et du foie vers les intestins. Toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour que SIR-Spheres® soit distribué dans la principale artère hépatique afin que le rayonnement soit distribué dans les deux lobes hépatiques à la fois. Si les tumeurs sont limitées à un lobe, le cathéter peut être sélectivement inséré dans l'artère lobaire qui n'alimente que le lobe atteint pour épargner le lobe sain.

Il est important que SIR-Spheres® ne soit pas distribué dans d'autres organes, notamment dans le pancréas, l'estomac ou le duodénum. **Le cathéter doit être placé à distance de l'artère gastro-duodénale (GDA) et de toute autre artère approvisionnant les intestins en sang, afin d'empêcher SIR-Spheres® d'aller dans le duodénum et l'estomac.** S'il existe un risque que SIR-Spheres® descende dans l'artère GD, alors SIR-spheres ne doit pas être administré. Il est peut être préférable de bloquer l'artère GD à l'aide d'une spirale intra-luminale et/ou éponge de gélatine ou d'un autre agent afin d'empêcher SIR-Spheres® de parvenir au duodénum. Le blocage de l'artère gastro-duodénale ne causera aucun dommage.

Remarque : quasiment toutes les complications causées par SIR-Spheres® sont dues à la distribution accidentelle de SIR-Spheres® dans de petits vaisseaux qui mènent à l'œsophage, l'estomac ou le duodénum. Si toutes les précautions sont prises pour empêcher que cela ne se produise, alors la procédure d'injection de SIR-Spheres® ne présente aucun danger.

L'appareil doit être assemblé sur un plateau en acier et placé à côté du patient. Le mode d'emploi du set d'administration est fourni avec le dispositif. Ces instructions doivent être lues entièrement avant utilisation.

6. SÉCURITÉ CONTRE LE RAYONNEMENT

Les réglementations et les normes locales concernant l'utilisation de rayonnement pour l'implantation et la post-implantation doivent être respectées.

Exposition personnelle (Dosimétrie Thermoluminescente : DTL)

Tableau 3 – Dose d'exposition typique par patient pour la préparation de l'implant (technologue) pour un dispositif de 3 GBq (30 minutes)

	Tronc mSv (mrem)	Lentilles de l'œil mSv (mrem)	Mains mSv (mrem)
Dose superficielle (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dose en profondeur (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Tableau 4 – Dose d'exposition typique par patient pour la préparation de l'implant (médecin) pour un implant de 2 GBq (20 minutes)

	Tronc mSv (mrem)	Lentilles de l'œil mSv(mrem)	Mains mSv (mrem)
Dose superficielle (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dose en profondeur (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Exposition post-implantatoire : exposition émanant des patients qui ont reçu en moyenne 2,1 GBq, approximativement 5 à 6 heures après l'implantation à diverses distances de l'abdomen du patient : (1 mSv = 100 mrem)

0,25 m	18,8 µSv/hr
0,5 m	9,2 µSv/hr
1 m	1,5 µSv/hr
2 m	0,4 µSv/hr
4 m	<0,1 µSv/hr

7. EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus courants constatés après l'administration de SIR-Spheres® résultent d'un syndrome post embolisation et peuvent consister en de la fièvre, une anomalie moyenne à modérée des tests de la fonction hépatique (légère augmentation du SGOT, de la phosphatase alcaline, bilirubine), douleurs abdominales, nausée, vomissements et diarrhée.

Éventuels effets indésirables provoqués par un fort rayonnement

- **Pancréatite aiguë :** provoque d'immédiates douleurs abdominales. Vérifiez l'abdomen par imagerie à la gamma-caméra et effectuez des tests du taux de l'amylasémie sérique.
- **Pneumonie radique :** provoque une toux non productive excessive. Vérifiez par radiographie la présence de la pneumonie.
- **Gastrite aiguë :** provoque des douleurs abdominales. Vérifiez à l'aide des méthodes de diagnostic standard, la présence d'une gastrite ou d'une ulcération.
- **Hépatite radique :** provoque une détérioration progressive et inexpliquée de la fonction hépatique. Vérifiez par exclusion de toute autre cause et effectuer une biopsie au trocart du foie.
- **Cholécystite aigue :** entraine des douleurs importantes pouvant nécessiter une cholécystectomie pour résolution.

8. MISE EN GARDE

- La distribution accidentelle de SIR-Spheres® dans le tractus gastro-intestinal ou le pancréas causera des douleurs abdominales aiguës, une pancréatite aiguë ou une ulcération peptique. Cela peut se produire plus fréquemment si SIR-Spheres® est délivré via un connecteur implanté dans l'artère hépatique où l'emplacement du cathéter n'est pas bien contrôlé.
- Des niveaux élevés de rayonnement administré et / ou un shunt pulmonaire excessif pourrai(en)t entraîner une pneumonie radique.
- Un rayonnement excessif dans une partie du parenchyme hépatique normal pourrait causer une hépatite radique.
- L'administration accidentelle de SIR-Spheres® dans la vésicule biliaire peut causer des douleurs abdominales et une cholécystite pouvant nécessiter une cholécystectomie pour résolution.

9. CONTRE-INDICATIONS

SIR-Spheres® est contre-indiqué dans le cas de patients ayant :

- Eu précédemment une radiothérapie externe du foie ;
- De l'ascite ou une insuffisance hépatique clinique ;
- Des tests des fonctions hépatiques synthétiques et excrétoires nettement anormaux ;
- Un shunt pulmonaire supérieur à 20% déterminé par une scintigraphie utilisant les macro-agrégats d'albumine marqués au technétium ;
- Une angiographie de pré-évaluation faisant état d'une anatomie vasculaire anormale qui résulterait en un reflux significatif du sang de l'artère hépatique vers l'estomac, le pancréas ou les intestins ;
- Suivi un traitement à la capecitabine dans les deux mois ayant précédé le traitement ou devant suivre un traitement à la capecitabine à n'importe quel moment après le traitement avec SIR-Spheres® ;
- Une thrombose complète de la veine porte.

10. PRÉCAUTIONS

- La sécurité et l'efficacité de ce dispositif sur les femmes enceintes, les mères allaitant ou les enfants n'ont pas été établies.
- La tomographie gamma de la partie supérieure de l'abdomen peut être effectuée immédiatement après l'implantation de SIR-Spheres®. La tomographie gamma détectera le rayonnement de freinage dégagé par l'yttrium-90 pour confirmer l'emplacement des microsphères dans le foie.
- Ce produit est radioactif. Les lois locales doivent être respectées lors de la manipulation de ce dispositif.
- Certains patients pourraient développer une gastrite suite au traitement. Les anti-acides gastriques peuvent être utilisés le jour précédent l'implantation de SIR-Spheres® et après autant que nécessaire pour réduire les complications gastriques.
- Certains patients peuvent ressentir des douleurs abdominales immédiatement après l'administration de SIR-Spheres®. Dans ce cas, des anti-douleurs peuvent s'avérer nécessaires.
- SIR-Spheres® a présenté un léger potentiel de sensibilisation lorsqu'il a été testé dermatologiquement sur modèle animal

SIR-Spheres®

(Microesferas de itrio-90)

STERILE CE **0086**

1. DESCRIPCIÓN

SIR-Spheres® se compone de microsferas biocompatibles que contienen itrio-90 con un diámetro de entre 20 y 60 micras. El itrio-90 es un isótopo de alta energía emisor beta sin emisión gama primaria. La energía máxima de las partículas beta es 2,27 2,27MeV con una media de 0,93MeV. El rango máximo de emisiones en el tejido es de 11mm con una media de 2,5mm. La vida media es de 64,1 horas. En el uso terapéutico, que requiere una desintegración del isótopo al infinito, el 94% de la radiación se administra en 11 días. El SIR-Spheres® es un implante permanente. Cada dispositivo, de un sólo uso, es esterilizado por vapor de agua.

El SIR-Spheres® se entrega dentro de un frasco con agua para la inyección. Cada frasco contiene 3GBq de itrio-90 (en el momento de calibración) hasta un total de 5ml de agua para la inyección. El frasco se expide en un recipiente de plomo de 6,4mm de grosor. El embalaje se compone de un frasco de vidrio SIR-Spheres® cerrado por un anillo de engatillado que se encuentra dentro de un recipiente de plomo, y de un paquete insertado dentro de un contenedor de tipo A.

El frasco y su contenido deberían ser almacenados dentro de su contenedor de transporte a temperatura ambiente. (15-25° C, 59-77° F).

La fecha de calibración (para el contenido radioactivo) y la información sobre la fecha límite de utilización figuran en la etiqueta del frasco. El SIR-Spheres® puede usarse hasta 24 horas después de la calibración.

El SIR-Spheres® se implanta en los tumores hepáticos y se distribuye por medio de la arteria hepática común o la arteria hepática izquierda o derecha usando un catéter o un conector implantado. El SIR-Spheres® se distribuye de manera no uniforme en el hígado debido a la fisiología del flujo arterial hepático, a la ratio tumor-hígado normal de vascularización de los tejidos, y al tamaño del tumor. El borde del tumor obtiene mayor densidad por unidad de distribución del SIR-Spheres® que el hígado normal. Una vez implantado en el hígado, el SIR-Spheres® no es metabolizado o excretado y se queda en el hígado permanentemente.

2. USO PREVISTO

El SIR-Spheres® está concebido para su implantación en tumores hepáticos vía la arteria hepática.

3. INDICACIONES DE USO

El SIR-Spheres® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado avanzado no operable.

4. ACCESORIOS

Entre los accesorio que pueden usarse para el procedimiento de implante se encuentran:

- El set de administración SIR-Spheres® y el vial de centelleo Sirtex
- La caja de administración y el soporte del vial de centelleo
- La jeringa blindada

5. INSTRUCCIONES PARA EL USO

5.1 SELECCIÓN DE PACIENTES Y PRUEBAS DE PRETRATAMIENTO

Los pacientes con tumores no resecables pueden ser considerados para el tratamiento con SIR-Spheres. La selección de pacientes para el tratamiento con SIR-Spheres® requiere una opinión médica que asegure que el control del tumor dentro del hígado será beneficioso para el paciente.

Pruebas del paciente antes de iniciar el tratamiento con SIR-Spheres®

Se recomienda realizar las siguientes pruebas antes del tratamiento:

- Debería realizarse una angiografía hepática para establecer la anatomía arterial del hígado.
- Una gammagrafía interpenetrante hepática de medicina nuclear (gammagrafía intrahepática 99mTc-MAA) para determinar el porcentaje de shunt pulmonar. Se efectúa a través de un catéter en la arteria hepática o un conector implantado.
- Deberían realizarse pruebas serológicas de función hepática para determinar el nivel de deterioro de la función hepática.

Otros estudios por imágenes, como la radiografía pulmonar, la tomografía computarizada de pecho y abdomen, los ultrasonidos abdominales y la gammagrafía ósea son recomendados para determinar el alcance de la enfermedad.

5.2 DOSIMETRÍA DE LA RADIACIÓN

La dosimetría de la radiación del SIR-Spheres® puede ser una labor compleja y difícil debido a la distribución no uniforme de las microesferas en el hígado normal y en los tumores. En general, 1 GBq (27 mCi) de itrio-90/kg de tejido proporciona el equivalente a una dosis de radiación de 50 Gy.[4] Sin embargo, debido a la distribución no uniforme de la dosis en el tumor y el tejido del hígado normal, el tejido tumoral recibirá una cantidad proporcionalmente más grande de radiación.

Ejemplo, un paciente tiene un hígado de 1500g con un tumor de 4cm en el lóbulo derecho. La gammagrafía con tecnecio-99 muestra una ratio de densidad de 5:1 por unidad de volumen

[4] Russell, Carden, Herron: 'Dosimetry Calculations of Yttrium-90 used in the treatment of liver cancer.' Endocurietherapy/Hypertherm Oncol. 1988;4:171-186

entre el tumor y el hígado. El paciente recibe 2 GBq de SIR-Spheres®. La dosis de radiación al tumor es de 294 Gy y al tejido hepático de 58,5 Gy.

La dosis de radiación para otros órganos sería mínima o sin importancia, excepto para los órganos contiguos al hígado, como el estómago, el intestino grueso o la vesícula biliar, y el pulmón. La dosis de radiación puede aumentar significativamente cuando existe shunt de sangre arterial al pulmón, o si el SIR-Spheres® es accidentalmente distribuido a otros órganos como el estómago o el páncreas.

5.3 TÉCNICA PARA REALIZAR LA GAMMAGRAFÍA INTRAHEPÁTICA 99mTc- MAA

Los MAA (macroagregados de albúmina) marcados con Tecnecio-99 150MBq (4mCi) se inyectan a través del catéter en la arteria hepática o del conector implantado para valorar la fracción que pasa a través del hígado llegando hasta los pulmones y la distribución relativa de los MAA (y por lo tanto, del SIR-Spheres®) entre el tumor y el hígado normal. El paciente debe estar en posición supina. Se toman imágenes anteriores y posteriores del abdomen y el tórax, e imágenes laterales derechas del abdomen. Las zonas de interés se sitúan alrededor de todo el campo pulmonar y todo la zona hepática.

El porcentaje de shunt pulmonar =
recuento total de los pulmones x 100
recuento total de los pulmones más recuento del hígado

Esta misma técnica puede usarse para calcular la distribución relativa de MAA (y por lo tanto, del SIR-Spheres®) entre el tumor y el hígado normal. Esto sólo es posible cuando en la gammagrafía con MAA pueden determinarse claramente definidas las zonas de interés, el tumor y el hígado normal.

Si el porcentaje de shunt pulmonary es >10%, entonces es necesario reducir la dosis de SIR-Spheres® (ver Tabla *1 inferior*)

Tabla 1 – Recomendaciones de reducción de dosis

Porcentaje de shunt pulmonar	Actividad del SIR-Spheres®
< 10%	Distribuir toda la dosis de SIR-Spheres®
10% a 15%	Reducir la dosis de SIR-Spheres® en 20%
15% a 20%	Reducir la dosis de SIR-Spheres® en 40%
> 20 %	No administrar SIR-Spheres®

5.4 CÁLCULO DE LA DOSIS INDIVIDUAL

Existen tres métodos aceptados para calcular la dosis de radiación para el paciente: el modelo empírico, el modelo de superficie corporal y el modelo de partición.

Empírico
El modelo empírico acepta los márgenes de seguridad de las dosis conocidas a partir de datos clínicos previamente publicados y puede determinarse de acuerdo a la Tabla 2.

Tabla 2 – Dosis recomendada para el paciente

% de tejido tumoral en el hígado	Dosis recomendada de Itrio-90*
> 50 %	3.0 GBq
25 % - 50 %	2.5 GBq
< 25 %	2.0 GBq

*Cuando hay un 10 % o más de shunt pulmonar, la dosis debería reducirse según la Tabla 1.

Superficie Corporal
El método de superficie corporal varía la actividad del itrio-90 de acuerdo al tamaño del paciente y al tamaño del tumor dentro del hígado y es el método usado más comúnmente.

El método de superficie corporal usa la Superficie Corporal del paciente (SC) (calculada a partir del peso y altura del paciente) y el porcentaje de hígado (por volumen) reemplazado por el tumor (calculado a partir de la TC). La mayoría de pacientes recibirán entre 1,3 y 2,5GBq de itrio-90 en caso de que deba tratarse todo el hígado.

Actividad del SIR-Spheres® en GBq

$$= (SC - 0{,}2) + \left(\frac{\%\ tejido\ tumoral}{100}\right)$$

La Superficie Corporal (SC) se calcula a partir de un cuadro de peso/altura
% de tejido tumoral = volumen del tumor x 100
volumen del tumor + hígado

Modelo de Partición
Este método implica la selección de dosis de radiación seguras para el hígado normal y el pulmón y la implantación de la actividad máxima sin exceder esos límites. La dosis de radiación al parénquima hepático normal no debería superar los 80Gy en pacientes con hígado normal y los 70Gy en pacientes con cirrosis.

La dosis suministrada a los pulmones no debería exceder los 25Gy y preferiblemente debería ser inferior a 20Gy. La dosis recibida por el tumor no tiene ningún límite.

La técnica requiere que se hagan dos mediciones:
1. Medición del volumen del tumor e hígado normal determinada por tomografía computarizada
2. Medición de las proporciones de actividad de los MAA marcados con tecnecio-99 que se alojan en el tumor, hígado normal y pulmones, determinadas por la gammagrafía.

Como los pulmones se llenan ampliamente de aire, la tomografía computarizada no puede ser usada para medir el volumen del parénquima pulmonar, y por lo tanto se hace una estimación de 1000cc. Para el cálculo de la masa tisular, todas las densidades tisulares son estimadas a 1gm/cc.

La ecuación 1 se usa para calcular la dosis de radiación recibida por un órgano después de haber suministrado SIR-Spheres® a ese órgano.

Ecuación 1:
Dosis de radiación de los tejidos (Gy) =
49670 *x actividad total del itrio-90 en el órgano o tejido (en* GBq)
*Masa del órgano o tejido (*en gramos*)*

Por lo tanto, para calcular la actividad que debe implantarse es necesario:
1. calcular los volúmenes del hígado normal y tumor a partir de una TC
2. convertir los volúmenes en masa sobre la base de 1g/cc
3. determinar el volumen de los pulmones y pasarlo a masa (o estimarlo en 1000g) a partir de una TC
4. determinar la actividad en pulmones, tumor e hígado a partir de una *gammagrafía interpenetrante de medicina nuclear*
5. determinar la ratio de actividad T/N (calculada como la actividad por unidad de masa de órgano o tejido) usando la *Ecuación 2*
6. determinar el porcentaje propulsado dentro de los pulmones usando la *Ecuación 3*.

Para determinar la ratio T/N debe usarse la siguiente ecuación.

Ecuación 2: $T/N = r = (A_{Tumor}/M_{Tumor})/(A_{Hígado}/M_{Hígado})$
donde
T/N (r) es la ratio tejido tumoral /tejido normal de la actividad en el tumor e hígado normal por unidad de masa de cada uno de estos compartimientos.
A_{Tumor} es la actividad en el tumor
M_{Tumor} es la masa del tumor
$A_{Hígado}$ es la actividad en el hígado normal
$M_{Hígado}$ es la masa del hígado normal

Ecuación 3: $Actividad\ pulmonar\ (A_{Hígado}) = A_{Total} \times \frac{P}{100}$
donde A_{Total} es la actividad total implantada por la gammagrafía interpenetrante de medicina nuclear y P es el porcentaje de shunt pulmonar.

Porcentaje de shunt pulmonar = 100 x $A_{Pulmón}/(A_{Pulmón} + A_{Hígado} + A_{Tumor})$

Para calcular la actividad total que debe implantarse, use las siguientes ecuaciones. La actividad requerida debería calcularse usando la dosis pulmonar como factor limitante, y usando una vez más la dosis del hígado normal como factor limitante. Debería usarse la menor de las dos actividades calculadas.

Para determinar la actividad implantada a fin de alojar la dosis pulmonar límite:

Ecuación 4: $A_{Total} = \frac{D_{Pulmón} M_{Pulmón} 100/P}{49670}$
donde:
$D_{Pulmón}$ es la dosis administrada a los pulmones
$M_{Pulmón}$ es la masa de los pulmones
$A_{Pulmón}$ es la actividad en los pulmones
A_{Total} es la actividad total
P = porcentaje de shunt pulmonar

Para determinar la actividad implantada a fin de alojar la dosis límite en el hígado normal:

Ecuación 5: $A_{Total} = \frac{[D_{Hígado}((T/N\ M_{Tumor}) + M_{Hígado})]}{[49670\ (1\text{-}P/100)]}$

El modelo de partición sólo puede usarse cuando la masa tumoral ocupa un área específica del hígado. Esto es más probable en pacientes con Carcinoma Hepatocelular Primario (CHC), que frecuentemente presentan una única gran masa tumoral. Los pacientes con enfermedad metastática generalmente presentan múltiples zonas de metástasis que impiden definir el tumor y los compartimientos del parénquima normal.

5.5 PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LA DOSIS

- Desempaque el SIR-Spheres®, dejando el frasco de transporte en el recipiente de plomo.
- Colóquelo sobre la mesa de trabajo en un recipiente acrílico o de plomo blindado, si tiene uno disponible.
- Retire el centro de aluminio del anillo de engatillado del vial de centelleo estéril con fórceps y limpie el septo con un paño empapado en alcohol.
- Coloque el vial de centelleo en un recipiente de plomo vacío (10 cm x 6 cm) para obtener un entorno estable y protegido.
- Inserte una aguja corta de calibre 25 en el septo del vial de centelleo hasta que perfore el septo creando una salida de aire.
- Saque el frasco de transporte del SIR-Spheres® del recipiente de plomo y agítelo vigorosamente para dispersar el SIR-Spheres®.
- Usando un calibrador de dosis, determine la actividad en el frasco de transporte y devuélvalo al recipiente de plomo.
- Determine el volumen que debe ser retirado para administrar al paciente la dosis de radiación necesaria.
- Retire parcialmente el sellado de aluminio del frasco de transporte del SIR-Spheres® , límpielo con un trapo empapado en alcohol.
- Inserte una aguja de calibre 25 a través del septo del frasco de transporte para crear un orificio de ventilación, asegurándose de que la aguja, dentro del frasco, está completamente vacía.
- Use una jeringa blindada de 5ml con una aguja espinal de calibre 20-22 de al menos 70mm de longitud para perforar el septo del frasco de transporte del SIR-Spheres® y agite rápidamente a fin de mezclar completamente el SIR-Spheres®.
- Retire rápidamente la dosis precalculada de radiación para el paciente, y transfiérala al vial de centelleo ya perforado que se encuentra en el otro recipiente de plomo. Retire la cantidad necesaria con rapidez antes de que los contenidos del frasco de transporte empiecen a asentarse.
- Verifique la dosis del paciente en el vial de centelleo volviendo a medir la actividad dentro del frasco de transporte con el calibrador de dosis, y corríjala si es necesario.
- Ponga el vial de centelleo con la dosis para el paciente verificada dentro del recipiente acrílico blindado.

La dosis del paciente está ahora preparada para ser trasladada a la sala de implantación del SIR-Spheres®.

5.6 PROCEDIMIENTO DE IMPLANTEACIÓN

[Los doctores deben remitirse al Manual del Usuario de Sirtex Medical relativo a la administración de SIR-Spheres® antes de proceder a la implantación de este dispositivo].

El SIR-Spheres® puede implantarse vía la arteria hepática usando un catéter implantado con conector o transfemoralmente.

Implantación de un conector para la arteria hepática
Este método se usa generalmente si el conector está siendo usado para otro tratamiento, por ejemplo la quimioterapia de perfusión regional hepática. Un cirujano que esté totalmente familiarizado con esta técnica debe encargarse de la inserción del conector de la arteria hepática. Es esencial que el cirujano preste atención a los pequeños detalles quirúrgicos ya que estos pueden tener una importante influencia en el éxito o complicaciones del procedimiento.

Deben tenerse en cuenta algunos factores adicionales en el caso de que el SIR-Spheres® deba ser implantado por medio del conector. Entre ellos:
- El catéter de la arteria hepática debería colocarse dentro del flujo arterial del hígado de modo que todo el hígado sea perfundido por el catéter.
- Frecuentemente existen pequeñas arterias que van de la arteria hepática común (y a veces incluso de las arterias hepática derecha o izquierda) al estómago y duodeno que **deben ser ligadas** en el momento de inserir el conector/bomba. Si no se ligan estos vasos, el SIR-Spheres® puede alojarse en el estómago y duodeno en el momento del implante y esto puede ocasionar complicaciones severas.
- El catéter se coloca generalmente en la arteria hepática insertándolo a través de la arteria gastroduodenal, pero puede ser necesario situarlo en otra arteria.
- El catéter debería tener un diámetro interno de al menos 0,8mm. Si se usan catéteres de diámetro más pequeño, pueden bloquearse durante la administración del SIR-Spheres®.
- Debería retirarse siempre la vesícula biliar para evitar que el SIR-Spheres® en conjunción con la quimioterapia administrada vía la arteria hepática cause necrosis por radiación de la vesícula biliar.
- El paciente debe recuperarse de cualquier operación quirúrgica antes de ser tratado con SIR-Spheres®.

- Es importante administrar el SIR-Spheres® ***lentamente*** en la arteria hepática para evitar que las microesferas sufran reflujo hacia la arteria hepática y se alojen en el páncreas, estómago u otros órganos. El catéter debe ser enjuagado a intervalos regulares durante el procedimiento de administración para asegurar que las microesferas no bloquean el catéter.
- Si se ha insertado una bomba, el SIR-Spheres® se administra a través del conector lateral de la bomba. En algunos tipos de bomba, sólo se puede acceder al conector lateral con una aguja de calibre 24 o inferior. Aunque el SIR-Spheres® puede ser administrado a través de una aguja tan pequeña, existe un mayor riesgo de que las esferas obstruyan la aguja. Por lo tanto, el operador debería administrar una suspensión muy diluida de SIR-Spheres® para evitar la obstrucción de la aguja.
- Si la bomba no tiene un conector lateral separado, no puede ser utilizada para administrar el SIR-Spheres®.

Implantación transfemoral
El catéter de la arteria hepática se inserta vía la arteria femoral bajo control radiográfico. Si este es el método de implantación preferido, un radiólogo intervencional cualificado debe llevar a cabo este procedimiento.

Este método permite tener un control completo del punto exacto en el que se coloca el catéter y permite la comprobación rutinaria de la posición del catéter durante todo el procedimiento de implantación. Un catéter transfemoral también puede insertarse más dentro del hígado y ayuda a evitar la posibilidad de reflujo del SIR-Spheres® a las pequeñas arterias que dan riego al intestino. Esto no es posible con catéteres implantados, acoplados a conectores/bombas.

El procedimiento de administración del SIR-Spheres® es similar al uso de un conector/bomba una vez el catéter ha sido correctamente situado y el extremo del catéter ha sido conectado al set de administración del SIR-Spheres®. El radiólogo debe comprobar repetidamente la posición del catéter durante el procedimiento para asegurarse de que permanece colocado correctamente y que no se produce reflujo del SIR-Spheres® a otros órganos. Esto se consigue inyectando medio de contraste en el conector izquierdo del set de administración durante la administración del SIR-Spheres®.

El SIR-Spheres®debe ser administrado lentamente a una velocidad de no más de 5ml por minuto, pues la administración rápida puede causar reflujo hacia la arteria hepática y otros órganos. Tras la conclusión del procedimiento, debe retirarse el catéter.

Implantación radiológica del catéter
El radiólogo debe estar familiarizado con las frecuentes anormalidades arteriales de irrigación al hígado y del hígado al intestino. Deben tomarse todas las medidas necesarias para administrar el SIR-Spheres® en la principal arteria hepática de modo que la radiación sea administrada a ambos lóbulos del hígado. Si los tumores están limitados a un lóbulo, el catéter puede ser insertado selectivamente en la arteria lobar que da riego a ese lóbulo, para ahorrárselo al lóbulo sano.

Es esencial que el SIR-Spheres® no sea administrado a otros órganos, en particular al páncreas, estómago y duodeno. **El catéter debe ser colocado distalmente a la arteria gastruodenal (AGD) y a toda otra arteria que dé riego al intestino con tal de evitar que el SIR-Spheres® vaya al duodeno y al estómago.** Si existe alguna posibilidad de que el SIR-Spheres® descienda dentro de la AGD, no debe procederse a la implantación. Puede ser preferible bloquear la AGD con un espiral intraluminal o un agente diferente para evitar que el SIR-Spheres® llegue hasta el duodeno. El bloqueo de la arteria gastroduodenal no causará ningún daño.

Nota: Casi todas las complicaciones del SIR-Spheres® derivan de la administración accidental del SIR-Spheres® en pequeños vasos sanguíneos que van hasta el páncreas, estómago o duodeno.

El aparato puede armarse sobre una bandeja de acero y colocarse al lado del paciente. Las instrucciones para el uso del set de administración vienen incluidas con el dispositivo. Antes de su utilización deben leerse las instrucciones en su totalidad.

6. SEGURIDAD CONTRA LA RADIACIÓN

Las reglamentaciones y normas locales relativas al uso de la radiación para la implantación y post-implantación deben ser respetadas.

Exposición personal (dosimetría termoluminiscente - TLD)

Tabla 3 – Dosis de exposición típica por paciente para la preparación del implante (tecnólogo) para un dispositivo de 3GBq (30 minutos)

	Tronco mSv (mrem)	Lente del ojo mSv (mrem)	Manos mSv (mrem)
Dosis superficial (0,07mm)	0,027 (2.7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dosis en profundidad (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Tabla 4 – Dosis de exposición típica por paciente para el procedimiento de implante (médico) para un implante de 2GBq (20 minutos)

	Tronco mSv (mrem)	Lente del ojo mSv (mrem)	Manos mSv (mrem)
Dosis superficial (0,07mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dosis en profundidad (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Exposición post-implante: Exposición que emana de los pacientes implantados con una media de 2,1GBq aproximadamente entre 5 y 6 horas después de la implantación a varias distancias del abdomen del paciente: (1mSv = 100 mrem)

0,25m	18,8 μSv/hr
0,5m	9,2 μSv/hr
1m	1,5 μSv/hr
2m	0,4 μSv/hr
4m	<0,1 μSv/hr

7. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos comunes después de recibir el SIR-Spheres® son resultado de un ligero síndrome postembolización e incluyen fiebre, anomalía de menor a moderada en las pruebas de función hepática (ligero aumento en SGOT de fosfatasa alcalina, bilirrubina), dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea.

Posibles efectos adversos serios debidos a la alta radiación

- **Pancreatitis aguda** ---- causa dolor abdominal severo inmediato. Verifique mediante imagen de cámara gamma y haga una prueba de amilasa sérica.
- **Neumonitis por radiación** ---- causa una tos no productiva excesiva. Verifique mediante rayos X la existencia de neumonitis.
- **Gastritis aguda** ---- causa dolor abdominal. Verifique mediante los métodos estándar el diagnóstico de gastritis/ulceración.
- **Hepatitis por radiación** ---- causa un deterioro progresivo e inexplicable de la función hepática. Verifique por exclusión de otras causas y mediante una biopsia del hígado.
- **Colecistitis aguda** – causa dolor significativo y puede ser necesaria una colecistectomía para su solución.

8. ADVERTENCIAS

- La administración accidental de SIR-Spheres® en el tracto gastrointestinal o el páncreas causará dolor abdominal agudo, pancreatitis aguda o ulceración péptica. Esto puede darse con más frecuencia si el SIR-Spheres® es administrado vía un conector implantado en la arteria hepática, pues existe un menor control de la posición del catéter.
- Niveles altos de radiación implantada y/o shunt pulmonar excesivo pueden provocar una neumonitis por radiación.
- La radiación excesiva del parénquima hepático normal puede provocar una hepatitis por radiación.
- La administración accidental del SIR-Spheres® en la vesícula biliar puede resultar en dolor abdominal y colecistitis, pudiendo ser necesaria una colecistectomía para su solución.

9. CONTRAINDICACIONES

SIR-Spheres® está contraindicado en pacientes con:
- terapia previa de radiación directa externa del hígado;
- ascitis o insuficiencia hepática clínica;
- resultados sensiblemente anormales en los tests de función hepática sintética y excretora (TFH);
- más de 20% de shunt pulmonar del flujo sanguíneo de la arteria hepática determinado por una gammagrafía con tecnecio MAA;
- angiograma de pre-evaluación que muestre una anatomía vascular anormal que podría resultar en un reflujo significativo de la sangre arterial hepática al estómago, páncreas o intestinos;
- tratamiento con cabecitabina en los dos meses previos, o que serán tratados con capecitabina en cualquier momento después del tratamiento con SIR-Spheres®;
- trombosis completa de la vena portal.

10. PRECAUCIONES

- La seguridad y efectividad de este dispositivo en mujeres embarazadas, madres lactantes o niños no ha sido establecida.
- Un SPECT de la parte superior del abdomen puede ser realizado inmediatamente después de la implantación del SIR-Spheres®. El SPECT detectará la radiación de frenado del itrio-90 para confirmar la posición de las microesferas en el hígado.
- Este producto es radioactivo. Deben respetarse las regulaciones locales cuando se maneje este dispositivo.
- Algunos pacientes pueden desarrollar gastritis después del tratamiento. Los medicamentos de bloqueo del ácido gástrico pueden ser usados el día antes de la implantación del SIR-Spheres® y después si es necesario para reducir las complicaciones gástricas.
- Muchos pacientes pueden experimentar dolor abdominal inmediatamente después de la administración de SIR-Spheres® y puede ser necesario administrar un medicamento que alivie el dolor.
- El SIR-Spheres® ha demostrado un ligero potencial de sensibilización al ser testado dermatológicamente en un modelo animal